



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2007

THESE N° 57

PROFIL ETIOLOGIQUE DE LA CIRRHOSE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2007
PAR

Mlle **Manal RHEZALI**

Née le 25/08/1981 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

CIRRHOSE – ETIOLOGIES – HEPATITES VIRALES – ETHYLISME
HEPATITE AUTO-IMMUNE – CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE
MALADIES METABOLIQUES

JURY

Mr. A. OUSEHAL

Professeur de Radiologie

Mme. K. KRATI

Professeur de Gastro-Entérologie

Mme. B. BELAABIDIA

Maître de conférence agrégée d'Anatomie-Pathologique

Mme. L. ESSAADOUNI

Maître de conférence agrégée de Médecine Interne

Mme. N. GUENNOUNE

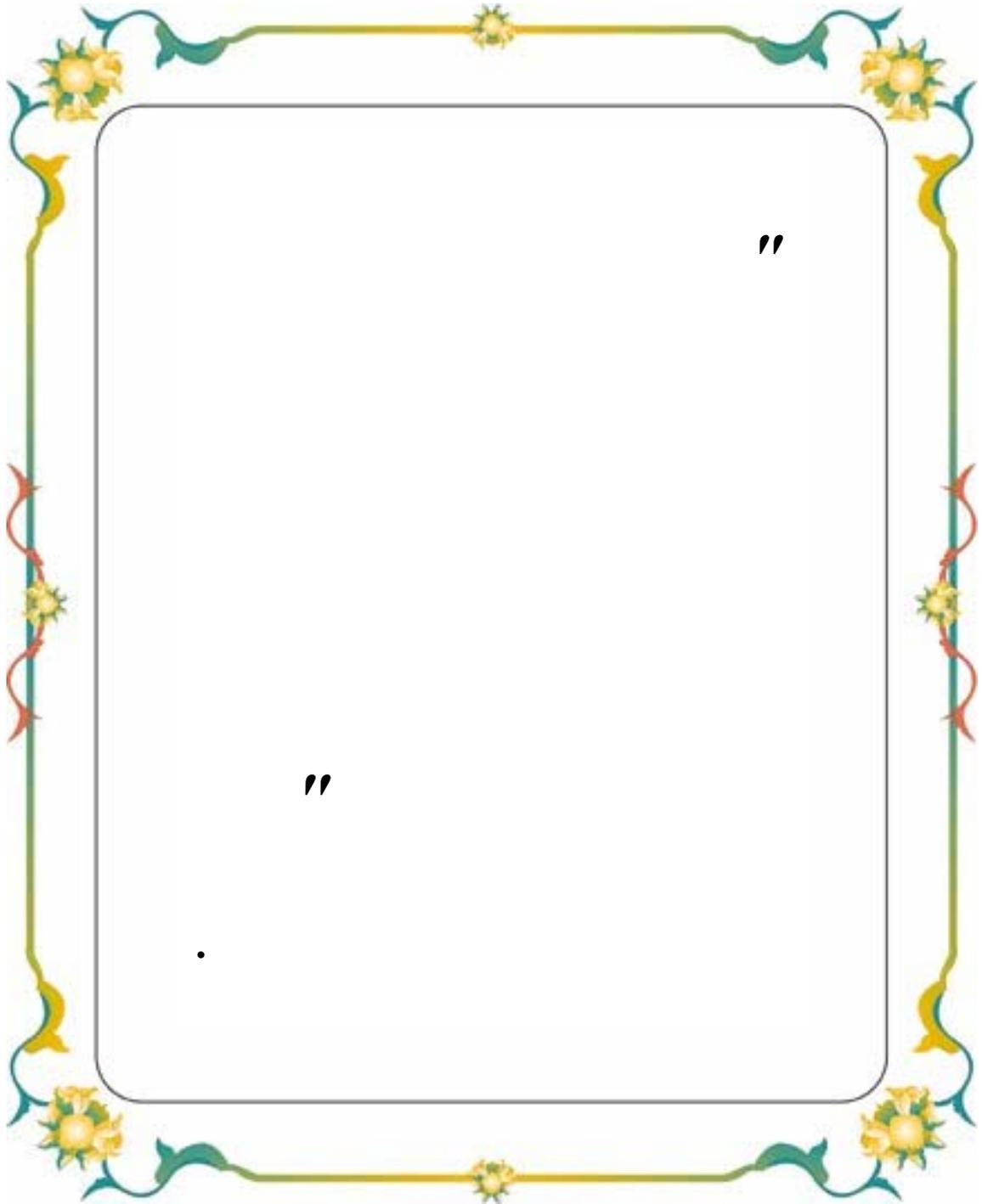
Maître de conférence agrégée de Gastro-Entérologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

DOYEN HONORAIRE : Pr. MEHADJI Badie- azzamanne

VICE DOYENS HONORAIRES : Pr. FEDOUACH sabah

: Pr. AIT BEN ALI said

ADMINISTRATION

DOYEN : Pr. ALAOUI YAZIDI Abdelhaq

VICE DOYEN : Pr. BOURAS Najib

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ALAOUI YAZIDI (Doyen)	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie Obstétrique
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Pédiatrie
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. BOUSKRAOUI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL IDRISSE DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Boubker	Traumatologie
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro-entérologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie Obstétrique

PROFESSEURS AGREGES

Pr. ABOUFALLAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique
Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie – Pathologique
Pr. BEN ELKHAÏAT BENOMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. BOURAS (Vice-Doyen)	Najib	Radiothérapie
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro-entérologie
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie – Clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohamed	Urologie
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophthalmologie
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie
Pr. SAIDI	Halim	Traumato-Orthopédie
Pr. SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie-Réanimation
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation

PROFESSEURS ASSISTANTS

Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. ADMOU	Brahim	Immunologie
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. AMINE	Mohamed	Epidémiologie – Clinique
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie
Pr. CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
Pr. DAHAMI	ZAKARIA	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. EL ADIB	Ahmed rhasane	Anesthésie-Réanimation
Pr. ATTAR	Hicham	Anatomie – Pathologique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice
Pr. KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAOUAD	Inass	Néphrologie
Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo – Phtisiologie
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. NAJEB	Youssef	Traumato – Orthopédie
Pr. NEJMI	Hicham	Anesthésie – Réanimation
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie

Pr. TASSI

Nora

Maladies – Infectieuses

Pr. SAIDI

Halim

Traumato – Orthopédie

Pr. ZOUGARI

Leila

Parasitologie –Mycologie

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948.

ABBREVIATIONS

VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
TP	: Taux de prothrombine
PBH	: Ponction biopsie hépatique
CHC	: Carcinome hépatocellulaire
INF PEG	: Interféron alpha pégylé
Na	: Sodium
TIPS	: Anastomose intrahépatique par voie jugulaire
AFP	: Alpha fœtoprotéine
Mdct	: médicaments
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
VO	: Varices oesophagiennes

PLAN

INTRODUCTION.....	1
PATIENTS ET METHODES.....	3
I- Critères d'inclusion.....	4
II- Critères d'exclusion.....	4
III- Origine des informations.....	4
ANNEXE 1	7
RESULTATS.....	13
I- Etude épidémiologique.....	14
1- Prévalence.....	14
2- Age.....	14
3- Sexe.....	15
4- Antécédents.....	15
II- Diagnostic positif.....	16
1- Etude clinique.....	16
1-1- Signes révélateurs.....	16
1-2- Signes cliniques.....	16
2- Etude Paraclinique.....	17
2-1- Biologie.....	17
a- Tests hépatiques.....	17
b- Bilan d'hémostase.....	17
c- Electrophorèse des protides.....	17
d- Numération formule sanguine.....	17

2-2- Morphologie.....	18
a- Echographie abdominale.....	18
b- Fibroscopie digestive haute.....	18
2-3- Ponction biopsie hépatique.....	18
3- Diagnostic.....	18
III- Diagnostic étiologique.....	19
1- Enquête clinique.....	19
1-1- Facteurs de risque.....	19
1-2- Intoxication éthylique.....	20
2- Paraclinique.....	20
2-1- Les marqueurs virologiques.....	20
2-2- Les auto anticorps.....	21
2-3- Autres.....	21
IV- La répartition des étiologies.....	21
V- Répartition des facteurs de risque selon les étiologies.....	24
VI- L'âge de survenue en fonction de l'étiologie.....	25
VII- Le profil évolutif et le pronostic fonction de l'étiologie.....	25
1- Stadification.....	25
2- Complications.....	27
VIII- La prise en charge thérapeutique de la cirrhose.....	28
1- Objectifs.....	28
2- Traitement étiologique.....	28
3- Prise en charge des complications.....	29
3-1- Décompensation ascitique.....	29
3-2- Ascite réfractaire.....	29

3-3- Hémorragie par rupture de varices.....	29
DISCUSSION.....	30
I- Prévalence.....	31
II- Diagnostic positif.....	31
1- Clinique.....	31
1-1- circonstances de découverte.....	31
1-2- Signes cliniques.....	33
2- Paraclinique.....	34
2-1- Biologie.....	34
2-2- Imagerie.....	34
2-3- Endoscopie.....	35
2-4- Ponction biopsie hépatique.....	36
3- Diagnostic positif.....	37
III- Diagnostic étiologique.....	38
1- Facteurs de risque.....	38
1-1- Facteurs de risque d'hépatopathies virales.....	38
1-2- Intoxication éthylique.....	39
1-3- Terrain dysmétabolique.....	39
2- Répartition des étiologies.....	40
3- Etiologies.....	43
3-1- cirrhose éthylique.....	43
3-2- Cirrhoses post hépatitiques.....	44
a- Cirrhose post virale C.....	45
b- Cirrhose post virale B.....	46
3-3- Cirrhose biliaire primitive.....	46
3-4- Cirrhose post hépatite auto immune.....	47

3-5- Cirrhoses métaboliques.....	48
a- La maladie de Wilson.....	49
b- L'hémochromatose.....	49
c- La stéatohépatite non alcoolique.....	50
3-6- Cirrhose médicamenteuse.....	51
3-7- Cirrhose biliaire secondaire.....	52
3-8- Cirrhose cryptogénétique.....	52
IV- L'âge de survenue en fonction de l'étiologie.....	53
V- L'évolution en fonction de l'étiologie.....	55
1- Stadification.....	55
2- Complications fonction de l'étiologie.....	56
2-1- Décompensation ascitique.....	56
2-2- Carcinome hépatocellulaire.....	57
2-3- Hypertension portale et hémorragie par rupture de varices.....	58
VI- Prise en charge thérapeutique.....	58
1- Traitement étiologique.....	58
1-1- Cirrhose virale C.....	58
1-2- Cirrhose virale B.....	59
1-3- Cirrhose alcoolique.....	60
1-4- Cirrhose biliaire primitive.....	61
1-5- Cirrhose auto immune.....	61
1-6- La maladie de Wilson.....	62
2- Traitement des complications.....	63
2-1- Décompensation ascitique.....	63
2-2- Ascite réfractaire.....	64
2-3- Hémorragie par rupture de varices oesophagiennes.....	65

3- Prévention et dépistage des complications.....	68
3-1- L'hémorragie par rupture de varices.....	68
3-2- Dépistage du carcinome hépatocellulaire.....	69
CONCLUSION.....	70
RESUMES.....	73
BIBLIOGRAPHIE	

INTRODUCTION

La cirrhose, maladie du foie fréquente et grave, est l'aboutissement d'un phénomène inflammatoire chronique conduisant à une accumulation de fibrose et à une modification de l'architecture du foie (1,2).

La définition de la cirrhose est anatomopathologique : c'est l'existence d'une fibrose annulaire avec des nodules de régénération. C'est une affection habituellement irréversible. Elle peut être micro ou macro nodulaire (2).

Cette anomalie architecturale du foie conduit à 3 conséquences :

-Une insuffisance hépatocellulaire liée à la diminution du nombre d'hépatocytes et à leur mauvaise vascularisation ;

-Un obstacle du flux sanguin portal entraînant en amont du foie une hypertension portale avec formation de voies de dérivation notamment, de varices oesophagiennes qui peuvent saigner ;

-Un état précancéreux prédisposant à l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire après 10 à 20 ans d'évolution (2).

Les étiologies sont multiples, dominées par l'alcool et les virus des hépatites virales chroniques B et C (3,4).

Le pronostic est grave, l'incidence annuelle de décès par cirrhose en France est d'environ 3% et est fortement augmentée, proche de 10% après la survenue de la première décompensation.

Une stratégie de prévention est donc nécessaire ; une prévention des étiologies, leur diagnostic précoce et leur traitement adéquat, d'où se dégage l'intérêt d'une étude épidémiologique analysant le profil étiologique de cette affection.

Ainsi, l'objectif de notre travail est de déterminer la prévalence des différentes étiologies de la cirrhose et leur aspect épidémiologique dans notre contexte à travers une série d'observations de malades atteints de cirrhose hospitalisés au service de gastroentérologie et d'hépatologie du CHU Mohamed VI de Marrakech.

PATIENTS
ET
METHODES

C'est une étude rétrospective, épidémiologique et analytique réalisée au service de gastroentérologie et d'hépatologie du CHU MOHAMED VI de Marrakech de septembre 2003 à décembre 2006, ayant porté sur 94 malades atteints de cirrhose hépatique hospitalisés pendant cette période.

I- Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans ce travail tous les malades hospitalisés dans le service au cours de la période de l'étude ayant présenté une cirrhose du foie qu'elle soit compensée ou en phase de décompensation.

II- Critères d'exclusion :

Ils sont représentés par l'absence de diagnostic de certitude de cirrhose. Ainsi on a exclu de ce travail 36 patients, dont trois étaient sortis contre avis médical.

III- Origine des informations :

Les informations sont recueillies à partir de l'étude des dossiers des patients, exploités selon une fiche pré-établie (Annexe 1).

Pour analyser ces informations nous avons utilisé le logiciel statistique Epi6fr.

Nos patients ont bénéficié d'un bilan pour faire le diagnostic de la cirrhose, son stade et pour préciser son étiologie. Il a comporté systématiquement :

- Un bilan hépatique comportant le dosage des enzymes hépatiques
- Un taux de prothrombine
- Une électrophorèse des protides
- Une numération formule sanguine
- Un bilan rénal
- une sérologie hépatitique : Ag HBs, AC Anti HBc, AC Anti HVC
- Une échographie abdominale
- Une fibroscopie digestive haute

La recherche de l'étiologie de la cirrhose a été basée sur la clinique, la recherche des marqueurs virologiques du VHB et C.

La recherche d'une origine auto immune n'a été faite qu'en présence d'orientation clinique et biologique et en absence de marqueurs virologiques.

La recherche d'une maladie de surcharge a été réalisée devant des signes cliniques évocateurs et chez certains malades jeunes.

Cependant, la recherche d'une origine en rapport avec une stéatohépatite n'a pas été faite.

Ainsi, en fonction du contexte, nous avons fait :

- La recherche d'auto anticorps : anti KLM1, anti nucléaires, anti mitochondries, anti-muscle lisse
- Le dosage des IgG et des IgM
- Le dosage du fer sérique, la ceruplasmine
- La ponction biopsie hépatique
- Le dosage de l'alpha foeto-protéine
- La recherche de l'ARN du VHC
- La recherche de l'ADN du VHB
- La recherche de l'AgHBe/ Ac anti HBe

Pour évaluer la gravité de la cirrhose nous avons utilisé le score Child modifié par Pugh (Tableau I).

Tableau I : Score de Child modifié par Pugh

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Importante
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Bilirubine (umol/l)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 à 35	< 28
TP (%)	> 50	40 à 50	< 40

Pour chaque malade, on calcule un score en additionnant les points

A = 5 ou 6 ; B = 7 à 9 ; C > 9

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

CHU MOHAMED VI
Service de Gastroentérologie

FICHE n°
N° d'entrée :.....

Profil étiologique de la cirrhose

1-Identité :

* Nom et Prénom :

*Age :.....

*Sexe : M F

*Origine : Rural Urbain

*Profession :.....

2-Date d'entrée :

Date de sortie :

3-Antécédents :

*toxique : Alcoolisme :

Oui

Non

*Prise médicamenteuse :

Oui

Non

Si oui : AINS

Paracétamol

mdct hépatotoxiques

Autres

*Antécédent de transfusion :

Oui

Non

*Notion d'ictère :

Oui

Non

*Notion de cardiopathies :

Oui

Non

*Antécédents familiaux d'hépatopathies

Oui

Non

Si oui laquelle ?.....

*Soins dentaires informels

Oui

Non

Erythrose palmoplantaire Oui Non
Troubles d'hémostase Oui Non

*Signes d'hypertension portale :

Circulation collatérale Oui Non
Splénomégalie Oui Non
Ascite Oui Non

6-Biologie :

*Tests hépatiques :

Transaminases normales élevées
Bilirubine normale élevée

*Bilan d'hémostase :

TP normal bas
Facteur V normal bas

*Electrophorèse des protides :

Albuminémie < 25 25-35 > 35
Gammaglobulinémie normale basse élevée
Bloc BG présent absent

*NFS :

Anémie présente absente
Pancytopenie présente absente

*Cholestérol normal bas élevé

*Urée normale basse élevée

*Créatinémie normale basse élevée

***Sérologies virales :**

Ag HBs	positif	<input type="checkbox"/>	négatif	<input type="checkbox"/>		
Ac anti HBc	positifs	<input type="checkbox"/>	négatifs	<input type="checkbox"/>		
Ac anti HVC	positifs	<input type="checkbox"/>	négatifs	<input type="checkbox"/>		
*Ac anti KLM1	positifs	<input type="checkbox"/>	négatifs	<input type="checkbox"/>		
*Ac anti nucléaires	positifs	<input type="checkbox"/>	négatifs	<input type="checkbox"/>		
*Ac anti mitochondrie	positifs	<input type="checkbox"/>	négatifs	<input type="checkbox"/>		
*Ac anti muscle lisse	positifs	<input type="checkbox"/>	négatifs	<input type="checkbox"/>		
*Fer sérique	normal	<input type="checkbox"/>	élevé	<input type="checkbox"/>		
*Cupremie	normale	<input type="checkbox"/>	basse	<input type="checkbox"/>	élevée	<input type="checkbox"/>
*Ceruplasmine	normale	<input type="checkbox"/>	basse	<input type="checkbox"/>		
*ADN du VHB	présent	<input type="checkbox"/>	absent	<input type="checkbox"/>		
*ARN du VHB	présent	<input type="checkbox"/>	absent	<input type="checkbox"/>		

7-Fibroscopie digestive haute :

* Normale	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
Si non :				
*Varices oesophagiennes	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
*Varices gastriques	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
*Ulcère	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
*Gastropathie d'HTP	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>

8-Echographie hépatique :

*Foie	dysmorphie	<input type="checkbox"/>	normal	<input type="checkbox"/>
*Tronc porte	dilaté	<input type="checkbox"/>	normal	<input type="checkbox"/>
*Circulation collatérale	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
*Ascite	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
*Nodule hépatique	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>

9-Ponction biopsie du foie :

.....
.....

10-Etiologie :

- Post HVC
- Post HVB
- Post HVB et C
- Ethylique
- Cirrhose biliaire primitive
- Cirrhose biliaire secondaire
- Cholangite sclérosante primitive
- Post stéato hépatite
- Hépatite auto immune
- Médicamenteuse
- Wilson
- Hémochromatose
- Non déterminée
- Bilan complet Bilan incomplet

11-Stade de la cirrhose

-
- A
- B
- C

12-Complications :

- | | | | | |
|------------------------------|-----|--------------------------|-----|--------------------------|
| * Ascite réfractaire | Oui | <input type="checkbox"/> | Non | <input type="checkbox"/> |
| *HTP | Oui | <input type="checkbox"/> | Non | <input type="checkbox"/> |
| *Carcinome hépato cellulaire | Oui | <input type="checkbox"/> | Non | <input type="checkbox"/> |
| *Hémorragie par rupture VO | Oui | <input type="checkbox"/> | Non | <input type="checkbox"/> |

13-Age au moment du diagnostic de cirrhose :

14-Stade de la cirrhose au moment du diagnostic :

- | | |
|---|--------------------------|
| A | <input type="checkbox"/> |
| B | <input type="checkbox"/> |
| C | <input type="checkbox"/> |

RESULTATS

I- Etude épidémiologique :

1 – Prévalence de la cirrhose :

Au cours de la période de l'étude (septembre 2003– décembre 2006) 1300 malades ont été hospitalisés au service de gastroentérologie dont la capacité litière est de 14 lits.

95 parmi eux étaient des malades porteurs de cirrhose hépatique

La prévalence de la cirrhose au sein des malades hospitalisée au service de gastroentérologie du CHU MOHAMEDVI était de 7.3 %

2- Age :

L'âge moyen des patients est de 49.9 +/- 16.7 ans avec des extrêmes allant de 14 ans à 90ans.

On note un pic de fréquence au niveau de la tranche d'âge 30–60 ans et 76 % des patients ont plus de 30ans. (Figure 1)

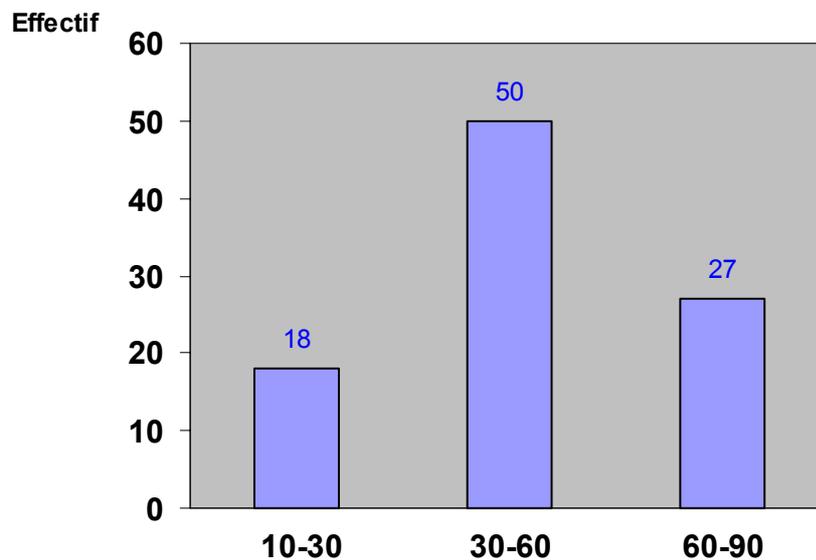


Figure 1: Répartition des patients selon l'âge

3- Sexe :

Dans notre série, 51 patients sont des femmes, soit 54.3 %, et 44 sont des hommes, soit 46 %. On note ainsi une nette prédominance féminine. (Figure 2)

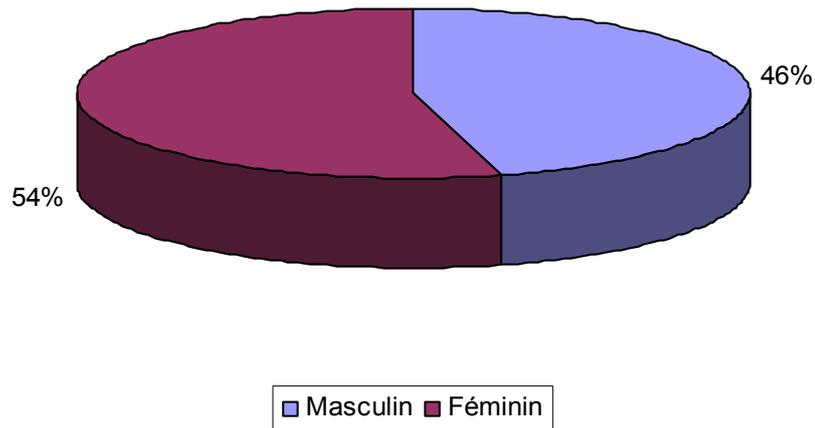


Figure 2: Répartition des patients selon le sexe

4- Antécédents :

53 patients rapportaient des antécédents à l'interrogatoire représentés par :

- l'ictère dans 24 cas soit 25.5 %
- le diabète dans 14 cas soit 14.9 %
- la géophagie dans 10 cas soit 10.6 %
- 4 cas d'hépatopathies familiales soit 4.3 %
- 1 cas de cardiopathie non documentée soit 1.8 %

II- Diagnostic positif :

1- Etude clinique :

1-1- Signes révélateurs :

L'asthénie représentait le premier signe révélateur, retrouvée chez 75 patients soit 79 %.

Chez 66 patients soit dans 70 % des cas, la cirrhose était révélée par une complication :

- 36 cas de décompensation oedémato-ascitique soit 38.3 %
- 28 cas d'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes soit 29.8 %
- 2 cas de carcinome hépatocellulaire soit 2.1 %

La douleur abdominale était retrouvée chez 41 patients soit 43 %.

L'ictère était présent chez 24 patients soit 25 % .

1-2- Signes cliniques :

Dans notre série nous avons noté :

- Une ascite dans 45 cas soit 47.3 %
- Une splénomégalie chez 40 patients soit 42 %
- Un ictère chez 33 patients soit 35.1 %
- Une hépatomégalie dure à bord inférieur tranchant dans 21 cas soit 22.3 %
- Une circulation collatérale chez 15 cas soit 16 %
- Autres signes d'insuffisance hépatocellulaire dont 9 cas d'asterixis (9.6 %), 5 cas d'hippocratisme digital (5.3 %), 4 cas d'angiomes stellaires (4.3 %), 3 cas d'érythrose palmo-plantaire (3.2 %), 2 cas d'ongles blancs (2.1 %)
- Des oedèmes des membres inférieurs chez 11 cas soit 11.7 %.
- Un prurit chez 4 cas soit 4.2 %
- Une aménorrhée chez 4 patientes soit 4.2 %
- Autres : troubles d'hémostase et de comportement, diarrhées, syndrome Grippal

2- Etude para clinique :

2-1- Biologie :

a- Tests hépatiques :

- Une cytolysé hépatique était retrouvée chez 68 patients soit 72.3 %, les transaminases généralement comprises entre 2 fois et 10 fois la normale avec une moyenne de 5-6 fois la normale
- Le taux de bilirubine était élevée chez 57 patients soit 60.6 %
 - * à prédominance mixte chez 54 patients (57.4 %)
 - * à prédominance conjuguée chez 3 patients (3.2 %)

b- Bilan d'hémostase :

- Le Taux de prothrombine < à 50% était retrouvé chez 65 patients soit 69.1 % des cas
- Entre 50 et 80 % chez 4 patients soit 4.2 %
- Le Taux de prothrombine était à 100 % chez le reste de notre série soit 27.7 %

c- Electrophorèse des protides :

- Réalisée chez 72 patients (76.6 %)
- L'albuminémie était inférieure à 25 chez 14 patients soit 14.9 %, comprise entre 25 et 35 chez 34 patients soit 36.2 % et supérieure à 35 chez 24 cas soit 25.5 %
- Une hypergammaglobulinémie était retrouvée chez 44 patients soit 46.8 %
- Le bloc bêta gamma n'est présent que chez 4 patients soit 4.3 %

d- Numération formule sanguine :

- Faite chez tous les patients
- Une anémie était présente chez 66 patients soit 70.2 %
 - * Hypochrome microcytaire chez 50 patients
 - * Normochrome normocytaire chez 16 cas
- Une pancytopénie était retrouvée chez 36 patients soit 38.3 %

2-2- Morphologie :

a- Echographie abdominale :

-Réalisée chez tous les patients a montré :

- *Un foie dysmorphique dans 87% des cas
- * Un tronc porte dilaté dans 59.3% des cas
- * La présence d'une circulation collatérale type porto cave dans 40.7% des cas
- *Une ascite dans 56.5% des cas
- *Un nodule hépatique chez 9 patients soit 9.4% des cas

b- Fibroscopie digestive haute :

Faite chez 91 patients soit 95.7%, revenait anormale dans la plupart des cas (88 %), ainsi 11 patients seulement avaient une fibroscopie normale (12 %).

Les anomalies retrouvées étaient :

- les varices oesophagiennes dans 78 cas (97.5 %)
- la gastropathie d'HTP dans 22 cas (27.5 %)
- les varices gastro-tubérositaires dans 19 cas (23.7 %).
- Un ulcère gastro-duodéal était associé aux autres anomalies dans 10 patients (12.5 %)

2-3- Ponction biopsie hépatique :

La ponction biopsie hépatique était faite chez 7 patients qui avaient une cirrhose compensée et a permis de faire le diagnostic de certitude de cirrhose dans 7.4 % des cas.

3-diagnostic :

Le diagnostic positif de la cirrhose a été fait devant :

-des signes indirects dans 88 cas (92.6%), associant :

- * Signes d'HTP
- * Foie dysmorphique à l'échographie
- * Signes d'IHC cliniques et biologiques

- des signes histologiques dans 7 cas (7.4 %)

III- Diagnostic étiologique :

1- Enquête clinique :

1-1- Facteurs de risque :

Parmi les facteurs de risque, nous avons relevés: (Tableau I)

- La prise médicamenteuse prolongée chez 32 patients soit 34 %
 - * les antidiabétiques oraux et les anti hypertenseurs chez 24 patients
 - * médicaments hépatotoxiques type anti tuberculeux chez 5 patients
 - * Anti inflammatoires non stéroïdiens chez 1 patient
 - * Paracétamol chez 1 patients
 - * Association paracétamol Anti inflammatoire non stéroïdiens de façon chronique chez un patient.
- Les soins dentaires informels chez 24 patients (25.5 %)
- La notion d'interventions chirurgicales anciennes chez 10 patients (10.6 %)
- La transfusion chez 8 patients (8.5 %)
- Le tatouage chez 6 cas (6.3 %)
- la notion de rapports sexuels à risque chez 3 patients (3.1 %)
- Un seul cas de drogue par voie veineuse (1 %).
- Profession à risque : 1 seul patient de notre série était infirmier (1 %).

Tableau I : Fréquence des facteurs de risque

Facteurs de risque	Nombre	Fréquence
Soins dentaires informels	24	25.5 %
Prise médicamenteuse	32	34.0 %
transfusion	8	8.5 %
tatouage	6	6.3 %
Rapports sexuels à risque	3	3.1 %
Drogue par voie veineuse	1	1 %
Interventions chirurgicales anciennes	10	10.6 %
Profession à risque	1	1 %

1-2- Intoxication éthylique :

L'alcoolisme chronique est retrouvé chez 14 patients soit 14.7 % des cas, cependant la quantification n'a pas été précisée sur les dossiers.

2- Enquête para clinique :

2-1-Les marqueurs virologiques:

- Les marqueurs virologiques de l'hépatite B :

L'Ag HBs recherché chez tous nos patients, positif chez 28 parmi eux (29.8 %)

Les Anticorps anti HBC étaient réalisés chez tous nos patients, positifs chez 28 parmi eux (29.8 %)

- Les marqueurs virologiques de l'hépatite C :

Les anticorps anti HVC étaient réalisés chez tous nos patients, positifs chez 35 cas (37.2%)

2-2- Les auto anticorps :

Faits en complément de bilan et après négativité des sérologies hépatitiques

Les anticorps anti KLM1, antinucléaires et anti muscle lisse réalisés chez 19 patients, étaient positifs dans un cas (1.1 %), le dosage d'Ig G était élevé chez un patient.

Les anticorps anti mitochondrie réalisés chez 16 patients, étaient positifs dans 4 cas (4.2%).

2-3- Autres :

> La recherche d'une maladie métabolique :

– hémochromatose : dosage du fer sérique chez 13 patients, restait normal

– La maladie de Wilson :

Dosage de la cuprémie faite chez 3 patients, était basse dans 2 cas

Dosage de la ceruplasmine faite chez 16 patients était basse dans 12 cas (12.8%)

> La recherche d'une origine dysmétabolique n'a pas été faite

> Une bili-IRM a permis le diagnostic d'une maladie de caroli ainsi qu'une cirrhose biliaire secondaire.

IV- Répartition des étiologies :

Dans notre série, l'étiologie de la cirrhose a été déterminée dans 74 % (Figure 3)

Les étiologies de la cirrhose dans notre série se répartissent en : (figure 4 et 5)

– Les cirrheses post virales dans 57 cas (82 %) (Figure 5)

* une cirrhose post hépatite C dans 24 cas (42 %)

* une cirrhose post hépatite B dans 21 cas (37 %)

* une cirrhose post co-infection B-C dans 8 cas (14 %)

* 4 cas d'association étiologique (7 %)

- 2 cas de cirrhose virale C et éthylique
- 1 cas de cirrhose virale B et éthylique
- 1 cas de cirrhose post co-infection B-C et éthylique

- Les cirrhoses éthyliques dans 3 cas (4 %)
- Les cirrhoses d'origine auto-immune dans 6 cas (9 %)
 - une cirrhose biliaire primitive dans 4 cas
 - une cirrhose post hépatite auto immune dans 2 cas
- un cas de cirrhose médicamenteuse (1 %) suite à la prise chronique de médicaments.
- un cas de cirrhose suite à une maladie de Wilson (1 %)
- un cas de maladie de caroli (1 %)
- un cas de cirrhose biliaire secondaire (1 %)

L'étiologie restait indéterminée dans 25 cas (26 %) avec bilan étiologique complet dans 16 cas (64 %) (Figure 3)

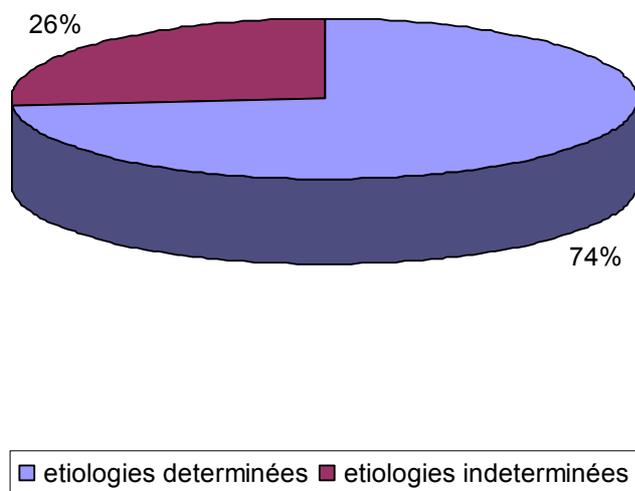
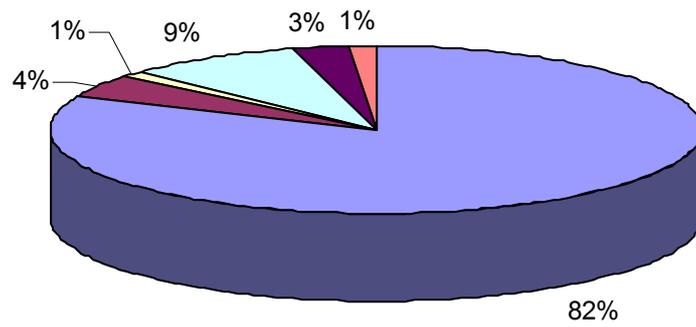
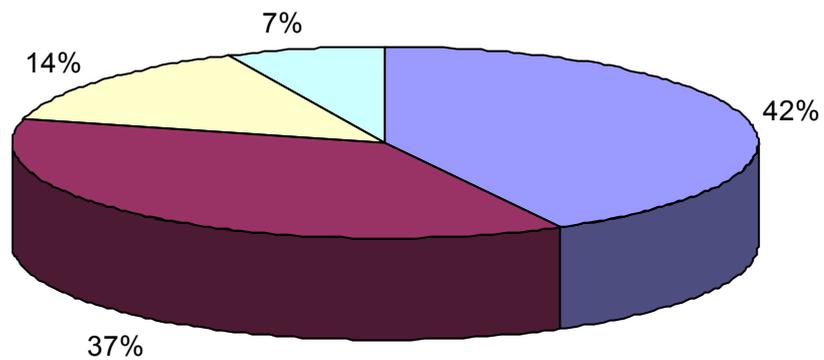


Figure 3: Répartition des patients selon les étiologies



■ post virale
 ■ éthylrique
 ■ métabolique
 ■ auto immune
 ■ biliaire secondaire
 ■ médicamenteuse

Figure 4: Répartition des étiologies



■ post HVC
 ■ Post HVB
 ■ Co-infection HVB et C
 ■ Association

Figure 5: Cirrhoses post hépatitiques

V- Répartition des facteurs de risque selon les étiologies

Selon les étiologies, les facteurs de risque retrouvés dans notre série se répartissaient comme suit :

- Dans la cirrhose post HVC, nous avons noté un facteur de risque dans 91.6 % des cas
 - 8 cas d'antécédents de soins dentaires informels
 - 6 cas d'antécédents d'interventions chirurgicales anciennes
 - 3 cas d'antécédents de transfusion
 - 3 cas de tatouage
 - 2 cas de rapports sexuels à risque

- Dans la cirrhose post HVB, nous avons noté un facteur de risque dans 62 % des cas
 - 4 cas d'antécédents de transfusion
 - 5 cas d'antécédents de soins dentaires informels
 - 3 cas d'antécédents d'interventions chirurgicales anciennes
 - 1 cas de rapports sexuels à risque

- Dans la cirrhose post co-infection B et C, nous avons noté un facteur de risque dans 100% des cas
 - 4 cas d'antécédents de soins dentaires informels
 - 2 cas d'interventions chirurgicales anciennes
 - 1 cas de tatouage
 - 1 cas d'utilisation de drogue par voie veineuse

VI- L'âge de survenue en fonction de l'étiologie :

L'âge moyen de survenue en fonction de l'étiologie était de :

- La cirrhose post hépatite virale C : 61 ans
- La cirrhose post virale B : 45.1 ans
- La cirrhose post co-infection B et C : 68.7 ans
- La cirrhose éthylique : 53 ans
- L'association étiologique virale et alcoolique : 54 ans
- La cirrhose biliaire primitive : 57.6 ans

VII- Le profil évolutif et le pronostic fonction de l'étiologie :

1- Stadification :

Se fait selon le score de Child Pugh.

La Stadification a été faite pour tous les malades de notre série.

> Evaluation de la gravité en fonction de l'étiologie :

- Cirrhose post HVC :
 - Stade A : 12 cas (50 %)
 - Stade B : 8 cas (33.3 %)
 - Stade C : 4 cas (16.7 %)
- Cirrhose post HVB :
 - Stade A : 10 cas (47.6 %)
 - Stade B : 8 cas (38 %)
 - Stade C : 3 cas (14.4 %)
- Cirrhose post co-infection B et C
 - Stade A : 1 cas (12.5 %)
 - Stade B : 4 cas (50 %)
 - Stade C : 3 cas (37.5 %)

- Cirrhose éthylique :
 - Stade A : 1 cas (33.3 %)
 - Stade C : 2 cas (66.7 %)
- Cirrhose biliaire primitive :
 - Stade A : 3 cas (75 %)
 - Stade B : 1 cas (25 %)
- Autres :
 - Médicamenteuse : Stade A
 - Maladie de Wilson : Stade B
 - Hépatite auto immune : Stade C

> La répartition des différents stades selon l'origine de la cirrhose : tableau VI

Tableau VI : Répartition des stades selon les étiologies

	Stade A	Stade B	Stade C
Post HVC	30 %	21 %	25 %
Post HVB	25 %	18.4 %	18.7 %
Post HVB et C	2.5 %	10.5 %	18.7 %
Ethylique	2.5 %	-	12.5 %
CBP	7.5 %	2.6 %	-
Médicamenteuse	2.5 %	-	-
Wilson	-	2.6 %	-
HAI	-	-	6.2 %
Association	-	10.5 %	-
indéterminée	30 %	31.5 %	18.7 %

2- Complications :

88 patients ont présenté une complication durant l'évolution de leur maladie soit 93.6% avec possibilité d'association de 2 ou plusieurs complications.

Une ascite réfractaire était retrouvée chez 6 patients (6.4 %).

Une hypertension portale chez 79 cas (84 %) avec 26 cas d'hémorragie digestive par rupture de varices (27.7 %).

Un carcinome hépatocellulaire était retrouvée chez 4 patients (4.2 %).

Selon les étiologies on a noté :

- l'ascite réfractaire :

- 1 cas de cirrhose post HVC (16.6%)

- 3 cas de cirrhose post co-infection HVC et B (50 %)

- 2 cas de cirrhose d'origine indéterminée (33.4%)

- L'hypertension portale :

- 39 cas de cirrhose post hépatitique (49.3%)

- 4 cas de cirrhose éthylique (5 %)

- 4 cas de cirrhose biliaire primitive (5%)

- 1 cas de cirrhose auto-immune (1.2%)

- 1 cas de maladie de caroli (1.2 %)

- 30 cas de cirrhose d'origine indéterminée (38.3%)

- l'hémorragie par rupture de varices :

- 11 cas de cirrhose post hépatitique (42.3%)

- 2 cas de cirrhose éthylique (7.7 %)

- 1 cas de cirrhose biliaire primitive (3.8 %)

- 1 cas de maladie de caroli (3.8 %)

- 11 cas de cirrhose d'origine indéterminée (42.3%)

- le carcinome hépatocellulaire :

4 cas de CHC sur cirrhose post hépatitique ; 2 cas de cirrhose post HVC, 1 cas de cirrhose post hépatite B et 1 cas de co-infection HVC et B.

VIII- La prise en charge thérapeutique de la cirrhose :

1- Objectifs :

Les objectifs de la prise en charge de notre série étaient :

- Traitement de l'étiologie quand c'est possible
- Prévention et dépistage des complications
- Traitement des complications

2- Traitement étiologique:

Les malades présentant une cirrhose virale compensée ont été proposés pour traitement antiviral après mesure de la charge virale et dosage des transaminases, ainsi 10 patients soit 41.6 % des malades porteurs de cirrhose virale C étaient mis sous bithérapie à base d'interféron et ribavirine. 2 cas de cirrhose virale B (9.5 %) était mis sous lamivudine.

L'abstention reste le seul traitement étiologique des cirrhoses alcooliques, un suivi psychiatrique était nécessaire chez 2 patients (66.6%)

L'acide ursodésoxycholique était prescrit chez 4 patients porteurs d'une cirrhose biliaire primitive compensée.

Le traitement immunosuppresseur à base de corticothérapie 30mg/j associée à l'azathioprine était prescrit chez 2 patients porteurs de cirrhose auto immune, avec une bonne évolution et traitement d'entretien par l'azathioprine

La D-pénicillamine était utilisé dans la cirrhose secondaire à la maladie de Wilson à la dose de 600mg/j avec surveillance étroite de la fonction rénale.

3- La prise en charge des complications :

3-1- La décompensation ascitique:

Un traitement à base de diurétiques (furosémide + aldactone) a été prescrit chez 30 patients soit 31.9%

Une ponction évacuatrice avec perfusion d'albumine était faite chez 6 cas soit 6.38%.

La recherche du facteur de décompensation était faite chez tous les patients et a retrouvé :

- Une infection du liquide d'ascite chez 10 patients
- Une bronchite chez 5 patients
- Une infection urinaire chez 3 cas
- Une hémorragie digestive par rupture de varices chez 9 patients

3-2- L'ascite réfractaire :

6 patients de notre série (6.38 %) ont présenté une ascite réfractaire avec survenue d'une hyponatrémie < à 120mmol/l contre indiquant l'utilisation de doses optimales de diurétiques.

Les ponctions itératives étaient le seul traitement envisageable chez ces patients.

3-3- L'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes :

22 patients de notre série (23.4%) ont bénéficié d'une ligature des varices œsophagiennes avec mise en route d'un traitement bêta bloquants.

5 patients ont été mis sous traitement bêta bloquants seul (5.3 %)

Chez 3 patients (3.1%) les bêta bloquants étaient contre indiqués, une ligature seule a été faite.

DISCUSSION

I- Prévalence :

La cirrhose est une maladie fréquente et grave, sa prévalence en France et les pays d'Europe n'est pas exactement connue, car de nombreux cas sont asymptomatiques. La prévalence des malades atteints de cirrhose alcoolique a été estimée entre 1500 et 2500 cas par million d'habitants. L'alcool représentant 75 % des causes de cirrhose, on peut évaluer la prévalence totale des cirrhoses en France entre 2000 et 3300 cas par million d'habitants. (1)

Dans notre contexte, il y a absence d'étude concernant la prévalence de la cirrhose dans la population générale. Dans le service de gastroentérologie et d'hépatologie du CHU MOAHAMED VI, la prévalence de la cirrhose hépatique parmi les malades hospitalisés est de 7.3 %.

II- Diagnostic positif :

1- Clinique :

1-1- Circonstances de découverte :

Le diagnostic est souvent tardif ou méconnu. La cirrhose est une affection au début souvent pas ou peu symptomatique. Les signes cliniques précoces sont soit fréquents mais aspécifiques, soit plutôt spécifiques du foie mais assez rares. (Tableau I). Ceci explique que la cirrhose est souvent diagnostiquée au stade des complications lorsque l'hépatopathie chronique n'était pas connue (5, 6).

En effet, dans une étude anglaise, au moment du diagnostic, il existait une ascite chez 45 % des malades, une encéphalopathie hépatique chez 12 % des malades, une hémorragie digestive chez 6.5 % des malades, un ictère chez 38 % des malades ; ainsi il y avait une ou plusieurs complications chez 66 % des malades (7).

Dans une étude réalisée par D'Amigo (8), 63 % des cirrhoses diagnostiqués étaient décompensées avec une ascite dans 78 % des cas, un ictère dans 31 % des cas, une hémorragie digestive dans 17 % des cas et une encéphalopathie hépatique dans 16 % des cas.

Parmi l'ensemble des complications de la cirrhose, l'hémorragie digestive révélerait la cirrhose une fois sur trois et le carcinome hépatocellulaire une fois sur deux (5, 6).

Il semble cependant possible de dépister la cirrhose à un stade précoce, puisque dans une étude italienne sur la cirrhose au sein de la population générale 85 % des cas étaient asymptomatiques (6).

Dans deux études, danoise et américaine, 33 et 40% respectivement, des cirrhoses étaient méconnues au moment du décès. (5)

Dans notre série, 70 % des cirrhoses étaient révélées par une complication avec une ascite dans 38 % des cas, une hémorragie digestive dans 30 %, un carcinome hépatocellulaire dans 2 %, l'ictère était retrouvé dans 25 % des cas. (Tableau II)

Tableau I : prévalence des signes cliniques précoces (%) au cours des cirrhoses alcooliques et virales C, d'après Friedman et al

	Alcool	Virus
Asthénie, dyspepsie	80	30
Douleurs abdominales	25	30
Diminution de la libido	60	Rare
Prurit	rare	Rare
fièvre	5-10	rare
Pigmentation	25	rare
Angiomes stellaires	50	30
Maladie de Dupuytren	10-30	rare
gynécomastie	20-30	rare
hépatomégalie	90	50
splénomégalie	20	50

Tableau II: fréquence des complications au moment du diagnostic de la cirrhose hépatique

Complications	Sunders et al	D'amigo et al	Notre série
ascite	45 %	78 %	38 %
Hémorragie digestive	6.5 %	17 %	30 %
Encéphalopathie hépatique	12 %	16 %	-
Carcinome hépatocellulaire	-	-	2 %
Ensemble des complications	66 %	63 %	70 %

1- 2- Signes cliniques :

Les signes cliniques de la cirrhose sont la conséquence des modifications morphologiques du foie, de l'insuffisance hépatique et de l'hypertension portale.

Seule la constatation d'un foie dur, à face antérieure régulière et lisse ou granitée et à bord inférieur tranchant, témoigne de la seule cirrhose et a une bonne spécificité pour son diagnostic, mais peut manquer, en cas de cirrhose atrophique, d'ascite importante ou de paroi épaisse.(3)

Dans notre série, l'hépatomégalie dure à bord inférieur tranchant était présente dans 22 % des cas.

L'insuffisance hépatique peut se manifester par un ictère, une encéphalopathie hépatique ou des troubles endocriniens (aménorrhée, impuissance). Les troubles cutanés seraient intéressants. En effet, la présence d'angiomes stellaires ou d'une érythrose palmaire a une sensibilité supérieure à 50 % et une spécificité supérieure à 85 % pour la cirrhose.

L'hypertension portale se manifeste par une ascite, une circulation veineuse collatérale abdominale et une splénomégalie.

La performance diagnostique (% de malades bien classées) de ces signes a été testée. Dans un travail français, la valeur de ces signes était étudiée dans un groupe de malades alcooliques avec ou sans hépatopathie.

Parmi les signes ne témoignant pas d'une décompensation, ceux qui avaient une valeur significative pour le diagnostic de cirrhose étaient les suivants : splénomégalie, ictère, angiomes stellaires, circulation collatérale abdominale, consistance du foie (6).

2- Paraclinique :

2-1- Biologie :

De très nombreuses anomalies biologiques ont été décrites au cours de la cirrhose dont les plus communes sont : l'hypo albuminémie, l'hypergammaglobulinémie, un bloc bêta gamma, baisse du taux de prothrombine, anémie ou thrombopénie ou pancytopenie, urémie basse, hypocholestérolémie (5).

Parmi les tests hépatiques conventionnels, une valeur diagnostique significative a été observée pour les tests sanguins suivants : albumine, taux de prothrombine (TP) gammaglobulines, plaquettes (5).

Le TP a une très bonne performance diagnostique de cirrhose (86%) non influencée par d'autres variables telles que l'existence d'une hépatite alcoolique et par ailleurs son dosage est reproductible.

La thrombopénie serait plus performante dans les hépatopathies virales, notamment C (5).

Les marqueurs spécifiques de fibrose proposées n'ont pas encore fait la preuve de leur utilité et ne sont pas utilisés en pratique clinique. (5, 9)

2-2- Imagerie

De nombreux examens radiologiques (artériographie, échographie, scanner, imagerie par résonance magnétique) du foie ont une sémiologie qui permet d'évoquer le diagnostic de cirrhose (10)

Toutefois, seul l'intérêt de l'échographie a été évalué. Il y a deux catégories de signes qui permettent d'évoquer la cirrhose :

- Les signes directs des anomalies morphologiques hépatiques : l'hypertrophie du lobe caudé, l'hétérogénéité diffuse du parenchyme et la surface nodulaire diffuse.
- Les signes d'hypertension portale : ascite, splénomégalie, circulation collatérale et la dilatation de la veine porte.

L'échographie permet de bien classer trois malades sur quatre pour le diagnostic de cirrhose (5, 6, 9).

Une nouvelle sémiologie a été récemment évaluée. La mesure du temps de transit hépatique aurait une excellente performance diagnostique. De même l'analyse du spectre des veines hépatiques serait performante (5).

2-3- Endoscopie :

La présence de varices oesophagiennes est un signe assez spécifique de cirrhose tout au moins dans les pays occidentaux où les causes d'hypertension portale non cirrhotique sont très rares. Ainsi, sa valeur prédictive positive est de 98 % pour le diagnostic de cirrhose ; par contre, son manque de sensibilité expliquerait une valeur prédictive négative élevée, 39 % dans une étude ancienne. Dans une étude française récente, la performance diagnostique des varices oesophagiennes pour le diagnostic de cirrhose était de 77 %.(6)

Récemment de nombreuses équipes se sont intéressées à la valeur informationnelle de la nouvelle sémiologie endoscopique de l'hypertension portale au cours de la cirrhose, notamment la gastropathie d'hypertension portale dont le principal signe est la mosaïque. La sensibilité de ce signe était assez variable avec des résultats médiocres en Inde mais intéressant en France (sensibilité de 72 à 94 %). Dans tous les cas la spécificité était de plus de 90 %.

L'intérêt respectif des signes gastriques et oesophagiens a été évalué de façon indépendante : si l'évaluation des varices oesophagiennes permettait de bien classer 88 % des malades, la mosaïque permettait un gain diagnostique significatif avec 92 % malades bien classés. (11, 6, 12)

Dans notre série, la fibroscopie digestive a contribué au diagnostic positif de la cirrhose dans 84 % des cas avec présence de varices oesophagiennes dans 82 % des cas, la gastropathie d'hypertension était présente dans 23.4 % des cas.

2-4- Ponction biopsie du foie :

L'examen histopathologique d'un fragment hépatique, le plus souvent prélevé par ponction biopsie est l'examen de référence. D'après le prélèvement, on peut considérer la cirrhose comme :

- certaine en présence d'au moins un nodule régénératif entouré de fibrose,
- probable en présence d'au moins deux des critères suivants : fragmentation du spécimen, fibrose entourant la plus grande partie du fragment, distorsion du réseau du réticuline, signes de régénération
- possible en présence d'une architecture remaniée ou d'une fibrose intra lobulaire (6).

Il est presque toujours possible de la réaliser : en cas de contre indication à la voie transpariétale (notamment une thrombopénie), elle peut être faite par voie transjugulaire.

Il s'agit d'un examen souvent considéré comme fiable, mais cette fiabilité est prise en défaut pour le diagnostic de cirrhose. Dans une revue de la littérature cumulant 6242 biopsies effectuées à l'aveugle par voie transpariétale le taux de faux négatifs variait de 1 à 67 % avec une moyenne de 24 %. Pour les biopsies effectuées sous le contrôle de la vue au cours d'une laparoscopie, ce taux variait de 7 à 51 % avec une moyenne de 25% (5, 6).

Ce risque de faux négatifs est plus important en cas de prélèvement obtenu par voie transjugulaire et en cas de cirrhose macronodulaire (9).

On admet que 10 à 30 % des cas de cirrhose ne sont ainsi pas diagnostiqués par la PBH (6).

Enfin, la PBH est un examen invasif. Après PBH transpariétale, des douleurs d'intensité variable surviennent dans 25 % des cas. Les complications graves et la mortalité (principalement dues aux accidents hémorragiques) ont une prévalence de 0.1 % et 0.01 % respectivement (9). De plus la PBH nécessite une hospitalisation, même si le développement des procédures ambulatoires en simplifie la réalisation.

Du fait de ces contraintes et de ces risques, l'acceptabilité de la PBH est médiocre (6).

Au total, si la PBH possède une excellente spécificité pour le diagnostic de cirrhose, sa sensibilité et son acceptabilité sont insuffisantes pour qu'elle soit la méthode de référence idéale, de ce fait elle n'est plus systématique. (5, 9)

3- Diagnostic positif :

Il peut être porté sur :

- Un faisceau de signes indirects:

- la clinique, d'où se dégage la performance diagnostique de l'hépatomégalie dure à bord inférieur tranchant.
- la biologie, dont les examens ayant la meilleure performance diagnostique sont le taux de prothrombine, les marqueurs sériques de fibrose et l'albuminémie
- L'endoscopie ; les varices oesophagiennes ont une performance diagnostique élevée mais c'est un examen semi invasif
- l'échographie doppler, très contributive non pas tant par les signes morphologiques (foie bosselé, splénomégalie) que les modifications circulatoires au doppler (vitesse portale, spectre des veines sus-hépatiques, temps de transit)

En fait, il semble que ce n'est pas un de ces moyens mais la combinaison de plusieurs d'entre eux qui permet de classer correctement le maximum de malades avec hépatopathie chronique pour le diagnostic de cirrhose (5).

- Des signes directs à la ponction biopsie hépatique ; examen classiquement de référence, mais il a ses limites. Ce sont la morbidité, le coût, l'inconfort et le taux de faux négatifs (5).

Dans notre série, le diagnostic positif de cirrhose a été porté sur des moyens indirects dans 92.5 % alors qu'il était essentiellement histologique dans 7.5 % des cas.

III- Diagnostic étiologique :

1- Facteurs de risque :

Dépendent de l'étiologie et sont globalement :

- les facteurs de risque d'hépatopathies virales
- L'Intoxication éthylique
- La prise de médicaments hépatotoxiques
- Un terrain génétique prédisposant pour les maladies métaboliques
- Un terrain dysmétabolique

1-1- Facteurs de risque d'hépatopathies virales :

Le virus de l'hépatite B est transmis par le sang et autres liquides physiologiques y compris le sperme et la salive. Le virus est cent fois plus infectieux que le virus d'immunodéficience acquise, il peut vivre en dehors du corps dans le sang desséché plus d'une semaine. La contamination se fait avec des aiguilles souillées, des instruments mal stérilisés, la toxicomanie intraveineuse, les piercing, les transfusions et les produits sanguins. La transmission de l'hépatite B par les produits sanguins et ses dérivés est devenue rare depuis l'introduction en routine du dépistage de l'Ag HBs dans le sang des donneurs (13, 14).

La transmission du VHB par voie sexuelle est aujourd'hui confirmée. En effet l'hépatite virale B fait partie des maladies sexuellement transmissibles et dans les pays développés, le mode de contamination du VHB est principalement sexuel. Il existe également un mode de contamination intra familiale non sexuelle, probablement par le partage d'instruments contaminés, tels les brosses à dents, rasoirs, coupe-ongles, etc. (13, 14).

La transmission du virus de l'hépatite C est essentiellement parentérale, si la voie transfusionnelle est maîtrisée actuellement, une transmission importante persiste chez les toxicomanes utilisant la voie veineuse et lors des tatouages et piercing, et l'existence d'une transmission nosocomiale essentiellement par hémodialyse et lors des explorations

fonctionnelles ; les endoscopies principalement, est de mieux en mieux documentée. Les professionnels de santé sont également exposés au risque de contamination, une transmission du virus par éjection du sang dans les conjonctives a été rapportée dans la littérature. La transmission sexuelle existe mais est très faible. La transmission verticale de la mère à l'enfant est d'environ 3 % et concerne les mères co-infectées par le VIH (15, 16).

Dans notre série les facteurs de risque d'hépatopathies virales retrouvés sont les soins dentaires informels (25.5%), les interventions chirurgicales anciennes (10.6 %), la transfusion (8.5 %), le tatouage (6 %), les rapports sexuels à risque étaient retrouvés dans 3 % et sont très probablement sous estimés, en fin l'usage de drogue par voie veineuse n'était retrouvé que chez un cas.

1-2-Intoxication éthylique :

Le foie est le premier site du métabolisme de l'éthanol, les cellules hépatiques contiennent une grande quantité d'enzymes impliqués dans ce métabolisme. Pendant des siècles la consommation d'alcool a été prise pour elle seule comme responsable des maladies hépatiques chroniques. (17)

Le risque de développer une cirrhose croît avec la quantité d'alcool consommée par jour, définis par une consommation supérieure à 210g d'alcool pur par semaine. (17)

Dans notre série, L'alcoolisme chronique est retrouvé chez 14 patients soit 14.7 % des cas.

1-3- Terrain dysmétabolique :

Il est maintenant établi que le syndrome métabolique qui associe, à des degrés divers, surpoids ou obésité, diabète de type 2, hypertension artérielle et hypertriglycéridémie, peut générer des lésions hépatiques pouvant aller jusqu'à la cirrhose (Tableau III).

L'insulinorésistance caractéristique du syndrome induirait une stéatose, associée chez certains malades à des lésions inflammatoires et fibrosantes dans le cadre d'une stéatohépatite non alcoolique (18, 19, 20).

Tableau III : Critères diagnostiques du syndrome polymétabolique

La présence de 3 critères définit le syndrome polymétabolique
>tour de taille>= 102 cm chez l'homme, >= 88cm chez la femme
>pression artérielle>=130/85 mmHg
>triglycéridémie >= 1.69 mmol/l
>glycémie à jeun >=6.1 mmol
>HDL-cholestérol<1.04mmol/l chez l'homme, <1.29mmol/l chez la femme

2- Répartition des étiologies :

En Europe, l'alcool représente la première cause de cirrhose hépatique avec 75 %, il est associé dans au moins 10 % des cas à une hépatite virale qui est la deuxième cause et la stéatopathie non alcoolique la troisième. Les autres causes sont plus rares (Tableau IV) (1).

Dans une étude portugaise (21) portant sur les étiologies de cirrhose dans un groupe de 241 patients, l'alcool représentait la première étiologie avec 38 %, suivi des causes virales avec 27 %, l'hémochromatose et surcharges en fer dans 11 %, une cirrhose auto immune est retrouvée dans 3%, Wilson dans 3%, déficit en alpha1 antitrypsine dans 2%, une cirrhose biliaire primitive et secondaire dans 1% respectivement. Chez 16 % des patients l'étiologie de la cirrhose restait indéterminée (Tableau V).

Tableau IV : Causes des cirrhoses par ordre décroissant de leur fréquence en Europe

Alcool	Cholangite sclérosante
Hépatite virale C	Maladie de Wilson
Stéatohépatite non alcoolique	Mucoviscidose
Hépatite virale B, B-D	Déficit en alpha-1 anti trypsine
Hémochromatose génétique	Syndrome de Budd-chiari
Hépatite auto immune	Cryptogénétique
Cirrhose biliaire primitive	
Hépatites médicamenteuses et toxiques	

Tableau V : Etiologies de la cirrhose hépatique selon Susanna Lopez et al.

Etiologies	Nombre	Pourcentage
Alcool	91	38 %
Hépatite virale C	36	15%
Hépatite virale B	28	12%
Hémochromatose et surcharge en fer	13	5%
Hépatite auto immune	8	3%
Maladie de Wilson	7	3%
Cirrhose biliaire primitive	2	1%
Cirrhose biliaire secondaire	2	1%
cryptogénétique	39	16%

Une étude faite au Mexique sur 1486 malades atteints de cirrhose hépatique a montré que la consommation excessive d'alcool est la première cause de cirrhose suivie de l'hépatite virale C (tableau VI) (22).

Tableau VI: Causes des cirrhoses hépatiques au Mexique

Etiologies	Nombre	Fréquence
Alcool	587	39.5 %
Hépatite virale C	544	36.6 %
Cryptogénétique	154	10.4 %
Cirrhose biliaire primitive	84	5.7 %
Hépatite virale B	75	5 %
Autres	42	2.8 %

Une série italienne de 2185 cas de cirrhose hépatique réunis sur une période de 6 mois de 79 hôpitaux répartis sur l'ensemble du pays (23), a trouvé les résultats suivants : l'hépatite virale C était la première étiologie de cirrhose avec 69.9% des cas, l'hépatite B était retrouvée dans 13 % des cas, l'origine alcoolique était présente dans 31.9 % des cas.

Dans notre série, les hépatopathies virales sont les premières causes de cirrhose hépatique, l'hépatite virale C occupe la première place suivie de l'hépatite B et l'association des deux. L'alcoolisme chronique vient en 3eme place après la cirrhose biliaire primitive, les autres causes sont beaucoup plus rares. (Tableau VII)

Tableau VII : Comparaison de la fréquence des étiologies selon les séries

Etiologies	Série portugaise	Série mexicaine	Série italienne	Notre série
Alcool	38 %	39.5 %	31.9 %	4 %
Hépatite virale C	15 %	36.6 %	69.9 %	42 %
Hépatite virale B	12 %	5 %	13 %	37 %
Cirrhose biliaire primitive	1 %	5.7 %	–	6 %
Autres	12 %	2.8 %	–	6 %
Cryptogénétique	16 %	10.4 %	–	26 %

3- Etiologies :

3-1- La cirrhose éthylique :

Il s'agit de la première cause de cirrhose dans l'Europe et l'Amérique. La mortalité par cirrhose alcoolique ou « sans précision » du foie suit la courbe de consommation d'alcool (1).

Seuls 20 à 30 % des buveurs excessifs, définis par une consommation supérieure à 210g d'alcool pur par semaine, développent une cirrhose. Le risque relatif de cirrhose diffère selon le sexe et devient important à partir de 30g par jour, soit 3 verres chez les femmes, et 50g par jour, soit 5 verres chez les hommes. De plus il semble que la maladie se développe plus rapidement chez la femme (10ans) que chez l'homme (15ans) (1,3).

L'influence du mode de consommation, régulière ou occasionnelle, et à jeun ou non à jeun, n'est pas encore connue avec précision et on ne peut affirmer que le risque de cirrhose est fonction du type de boissons consommées.

Par contre la consommation de lipides semble être un facteur aggravant et multiplie par 1.5 le risque relatif de cirrhose alcoolique pour chaque tranche de 10g au delà de 90g par jour (3).

Enfin, le surpoids est également un facteur de risque de cirrhose à niveau constant d'âge, du sexe, de la quantité d'alcool consommée par jour et de la durée d'alcoolisation (1,3, 17, 24, 25, 26).

Dans notre série, la cirrhose éthylique occupe la 3eme place après les étiologies virales et biliaires primitives avec 4 %. La quantification de la consommation d'alcool n'a pas été faite sur les dossiers des malades de même que la durée d'alcoolisation.

3-2- Les cirrhoses post-hépatitiques :

Les hépatites virales constituent la première cause de cirrhose dans notre série avec 82 % des cas. La cirrhose post virale C étant la plus fréquente avec 42 % des cas suivie de la cirrhose post virale B avec 37 %.

Le diagnostic est confirmé par la positivité des marqueurs virologiques qui sont essentiellement les Anticorps Anti HVC pour l'hépatite C et l'Ag HBs et les Anticorps Anti HBC pour l'hépatite B.

Une étude prospective conduite au mali à Bamako a étudié la séroprévalence du virus de l'hépatite C et B chez 91 patients porteurs d'hépatopathie chronique au stade de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire et à titre comparatif chez 92 donneurs de sang comme population témoin. La séroprévalence VHC était de 25 % toutes hépatopathies confondues et de 24 % dans les cirrhoses contre 4 % chez les donneurs de sang. L'antigène HBs a été retrouvé chez 55 % des malades contre 25 % des témoins. L'association des deux marqueurs était plus fréquente au cours de la cirrhose (27).

Dans notre série les marqueurs virologiques étaient réalisés pour tous les patients, l'Ag HBs et les anticorps anti HBC étaient positifs dans 30 % des cas alors que les anticorps anti HVC étaient positifs dans 37 % des cas.

a- La cirrhose post virale C :

La constitution de la cirrhose est un événement tardif dans l'histoire naturelle de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C. il est admis qu'environ 20 % des malades ont une cirrhose 10 à 20 ans après la contamination. (28)

L'hépatite virale C est la deuxième cause de cirrhose hépatique en France, la première dans notre série.

Dans une étude fondée sur un modèle mathématique élaboré chez 2235 malades atteints d'hépatite chronique C, trois facteurs majeurs ont été identifiés influençant la vitesse de fibrogenèse et accélèrent la survenue de la cirrhose : l'âge à la contamination virale, le sexe, et une consommation d'alcool supérieur à 40-50g/j. la combinaison de ces facteurs permettait de séparer plusieurs groupes de malades dont la vitesse de progression des lésions hépatiques était très variable (18).

La co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) augmente la vitesse de progression de la fibrose hépatique, et donc la vitesse de progression vers la cirrhose, chez les patients infectés par le VHC.

Dans l'étude de Mohsen et al. la médiane de survenue de la cirrhose était de 32 ans chez les patients infectés par le VHC, et de 23 ans en cas de co-infection VIH-VHC. (29).

Dans l'étude de Benhamou et al. les facteurs indépendants de progression de la fibrose, outre l'âge au moment de l'infection et la consommation excessive d'alcool, étaient le statut vis-à-vis du VIH et le faible nombre de lymphocytes CD4 (inférieur à 200/mm³). (33)
L'influence des autres situations d'immunodépression (hypo-gamma-globulinémie, transplantation rénale, etc.) est contreversée (18).

L'existence d'une co-infection par le VHB accélère la progression des lésions hépatiques et augmente le risque d'évolution vers la cirrhose.

Le génotype du VHC et la charge virale ne paraissent pas influencer la progression des lésions hépatiques (18,30, 31, 32).

b- La cirrhose post virale B :

Deuxième cause de cirrhose hépatique dans notre série, l'hépatite virale B représente 12 % des étiologies de cirrhose au Portugal et 5 % au Mexique. (21, 22)

Plus de 350 millions de personnes dans le monde sont porteuses chroniques du virus de l'hépatite B, dont près de 300.000 adultes en France. L'infection chronique se caractérise par une grande diversité allant du portage inactif du virus au développement, dans les 2 tiers des cas, de lésions d'hépatite chronique, ou à l'apparition d'une cirrhose chez 20 % des patients (4). L'incidence annuelle de survenue de la cirrhose varie de 1 à 6 % et, dans les études transversales, sa prévalence est d'environ 20 %. On estime qu'elle survient en moyenne entre 20 à 30 ans après le contagement. Le risque de survenue de cirrhose est associé à une activité histologique initiale importante, à une multiplication virale persistante, et à un âge avancé, ce dernier reflétant probablement la durée de l'infection. L'évolution vers la cirrhose semble aussi associée à l'existence d'épisodes antérieurs de réactivations.

Les autres facteurs associés à une progression plus rapide vers la cirrhose sont l'immunodépression, la surinfection par le VHD ou le VHC et la présence d'un virus pré C (hépatite AgHBe négative) et l'intoxication éthylique (4).

3-3- La cirrhose biliaire primitive :

La cirrhose biliaire primitive est une maladie chronique d'origine auto-immune, caractérisée par une destruction progressive des canaux biliaires interlobulaires, responsable d'une cholestase chronique. La prévalence de la maladie a été estimée de 20 à 250 par millions en France avec une forte prédominance féminine, elle représente à côté des autres causes auto-immunes et métaboliques environ 5 % de l'ensemble des étiologies de la cirrhose hépatique. Les lésions évoluent en 4 stades allant de l'infiltrat inflammatoire interlobulaire jusqu'à la cirrhose (4, 33, 34).

Le diagnostic de cirrhose biliaire primitive repose sur les critères suivants :

- signes biochimiques de cholestase
- présence dans le sérum d'anticorps anti mitochondries de type M2 à un titre supérieur ou égal à 1/100 par immunofluorescence indirecte ou par Western blot
- signes histologiques de cholangite non suppurative et de destruction des canaux biliaires de petite ou moyenne taille.

On observe fréquemment d'autres anomalies immunologiques comme une élévation des immunoglobulines M et la présence d'auto anticorps, en particulier anticorps antinucléaires (4, 34).

Dans notre série, le diagnostic de cirrhose biliaire primitive était fait histologiquement dans un cas et par la présence d'arguments biologiques et immunologiques dans 3 cas (cholestase biologique et positivité des anticorps anti mitochondries de type M2).

3-4- Cirrhose post hépatite auto-immune :

Les hépatites auto-immunes sont un groupe hétérogène de maladies de cause(s) inconnue(s), caractérisées par des lésions nécrotico-inflammatoires, la présence d'auto anticorps particuliers, et une grande sensibilité au traitement corticoïde. (4)

La maladie a deux pics de fréquence, 15-25 ans et 45-70 ans en fonction du type, et touche principalement les femmes avec un sex ratio de 4/1. Sa prévalence est estimée à 1.2 cas pour 100.000 personnes dans les pays occidentaux.

On distingue :

- l'hépatite auto-immune de type 1 (80-90 % des cas), caractérisée par la présence d'anticorps anti-muscle lisse (dirigés contre l'actine) et antinucléaires
- l'hépatite auto-immune de type 2 (10-20 % des cas), caractérisée par la présence d'anticorps anti_LKM1 (liver-kidney microsomes 1) dirigés contre le cytochrome P-450 2D6
- l'hépatite auto-immune de type 3, caractérisée par la présence d'anticorps contre des cytokératines (4,35).

Le diagnostic d'hépatite auto immune repose sur les critères suivants, en dehors du terrain :

- cytolysse avec transaminases entre 2 et 50 fois la normale
- élévation des gammaglobulines entre 25 et 50g/l ou des IgG supérieures à 1.5 fois la normale
- présence dans le sérum d'auto anticorps différents selon le type d'hépatite auto-immune
- biopsie montrant une infiltration inflammatoire dense portale et péri portale, une nécrose péri portale et une fibrose
- absence d'autre cause (4, 35, 36).

Dans notre série, le diagnostic est fait par la positivité des auto anticorps anti-KLM1, anti muscle lisse et anti nucléaires dans un cas, l'élévation des Ig G a permis le diagnostic dans un cas.

3-5- Les cirrhoses métaboliques :

Regroupent des pathologies variées qui entraînent une infiltration intra ou extra cellulaire du foie (37).

On distingue :

- Les maladies de surcharge héréditaires dont la maladie de Wilson, l'hémochromatose génétique, les amyloses, les glycogénoses.....
- La stéatohépatite non alcoolique, hépatopathie acquise d'origine métabolique.

Dans notre série, nous avons un cas de maladie de Wilson, la cause dysmétabolique à savoir la stéatohépatite n'était pas recherchée systématiquement.

a- La maladie de Wilson :

Affection héréditaire transmise sur un mode autosomique récessif. Elle est caractérisée par un défaut de l'excrétion biliaire du cuivre provoquant une accumulation de cuivre dans l'organisme, en particulier dans le foie, le système nerveux central et la cornée. La cirrhose est fréquente si le diagnostic est fait tardivement lors de la survenue des signes neurologiques.

La prévalence de la maladie est faible (environ 3/100.000).

Deux perturbations majeurs du métabolisme du cuivre sont à l'origine de cette maladie : une diminution de l'excrétion biliaire du cuivre d'une part ; et une diminution de l'incorporation du cuivre dans la céruloplasmine d'autre part.

Le diagnostic de maladie de Wilson est très important à considérer chez l'adulte jeune. Il repose sur :

- Le dosage de la céruloplasmine sérique, basse dans 90 % des cas (alors qu'elle est souvent élevée en cas de cirrhose active)
- Une élévation très importante du cuivre urinaire
- L'existence de troubles nerveux de type extrapyramidal
- La présence d'un anneau péri cornéen de Kayser-Fleischer à l'examen à la lampe à fente (4, 37, 38).

Le diagnostic est confirmé par l'étude chromosomique. Une enquête génétique doit être entreprise dans la fratrie (4, 37, 38).

Dans notre série, on avait un cas de maladie de Wilson, le diagnostic étant fait sur la conjonction de signes neurologiques de type extrapyramidal, des signes de cirrhose hépatique, un anneau péri cornéen à l'examen ophtalmologique. La céruloplasmine sérique était basse.

b- L'hémochromatose :

La cirrhose est une complication tardive de l'hémochromatose génétique mais aussi des surcharges en fer secondaires (transfusions multiples, thalassémies) cependant, une surcharge en fer, parfois importante, peut apparaître au cours de l'évolution d'une cirrhose, en particulier au stade terminal, quelle que soit l'étiologie. (3)

L'hémochromatose génétique est une maladie autosomique récessive (gène HFE) s'exprimant par une hyper absorption digestive de fer, responsable d'une accumulation progressive de fer dans l'organisme.

Deux mutations principales ont été décrites (C282Y et H63D). Seule la mutation C282Y est caractéristique de la maladie et est retrouvée de façon extrêmement fréquente dans les populations d'origine caucasienne.

Les principaux arguments en faveur de l'hémochromatose devant une cirrhose sont :

- l'augmentation du coefficient de la transferrine (supérieure à 60 %) après une semaine de l'abstention de boissons alcoolisées avec élévation importante de la ferritinémie.
- la présence de la mutation C282Y du gène HFE à l'état homozygote
- une surcharge ferrique massive, diffuse, hépatocytaire mais aussi dans les canaux biliaires et les artères portales. (3, 4)

Dans notre série, aucun cas d'hémochromatose n'était colligé.

c- La stéatohépatite non alcoolique :

La stéatohépatite non alcoolique, entité décrite par Ludwig et al en 1980, est une hépatopathie acquise d'origine métabolique multifactorielle. Les deux critères clés de la définition sont l'infiltrat inflammatoire (avec une prédominance de polynucléaires neutrophiles) et l'altération des hépatocytes sous forme d'une ballonnisation, voire une nécrose (3, 4, 39).

La stéatohépatite non alcoolique associe à une stéatose le plus souvent macrovacuolaire une inflammation constante, une nécrose et une fibrose d'intensité variable.

A l'inverse de la stéatose isolée, la stéatohépatite est considérée comme une lésion grave, puisqu'elle peut évoluer dans 15 à 30% des cas vers la cirrhose (20).

Dans l'immense majorité des cas, la stéatohépatite non alcoolique est sous-tendue par une pathologie dysmétabolique acquise (obésité, diabète de type 2, dyslipidémie, hypertension artérielle) elle-même liée à un syndrome d'insulinorésistance. (Tableau VIII) (3, 4, 20, 39)

**Tableau VIII: affections métaboliques impliqués
dans les stéatohépatites non alcooliques**

Causes métaboliques et nutritionnelles principales	
>Surpoids ou obésité 70 à 75 %	>Hypertriglycéridémie 40 à 50 %
>Diabète 40 à 50 %	>Hypertension artérielle 30 à 40 %

Les arguments en faveur d'une stéatohépatite non alcoolique chez un patient cirrhotique sont les suivants :

- la recherche dans les antécédents d'une obésité sévère associée à un diabète type 2 et/ou à un syndrome polymétabolique avéré
- une consommation d'alcool inférieure à 30g/j chez l'homme et à 20g/j chez la femme
- l'absence d'autres causes d'hépatopathie chronique(4).

La stéatohépatite non alcoolique explique une part importante des cas de cirrhoses jusqu'à présent dites de cause indéterminée (cryptogénétiques). Avec l'accroissement de l'obésité et du diabète de type 2 dans les pays industrialisés, la stéatohépatite non alcoolique sera probablement, dans quelques années, une des principales causes de cirrhose (4).

Dans notre série, l'origine dysmétabolique n'était pas recherchée.

3-6- La cirrhose médicamenteuse :

Bien que la grande majorité des atteintes hépatiques médicamenteuses soient aiguës ou subaiguës quelques réactions évoluent de façon insidieuse vers la chronicité.

Le méthotrexate, certains agents de chimiothérapie, et l'ingestion prolongée de composés arsenicaux ou de doses énormes de vitamine A peuvent donner lieu au développement progressif et insidieux d'une cirrhose.

Certaines cholestases prolongées médicamenteuses (durée supérieure à 6 mois) peuvent simuler cliniquement et histologiquement une cirrhose biliaire primitive. (4, 40, 41)

Une autre entité, qui n'est pas un fait totalement nouveau, est dans le cadre des cirrhoses toxiques, c'est l'hépatotoxicité de la phytothérapie. En effet les premiers cas bien documentés ont été rapportés dans la littérature il y a maintenant plus de vingt ans, avec parfois une issue fatale. L'incidence des cas d'hépatotoxicité en rapport avec la consommation d'herbes chinoises par exemple a été estimée entre 0.2 % et 1 %. En 1990, c'est une étude suédoise qui a attiré l'attention des autorités sanitaires de nombreux pays sur le fait que les cas d'hépatotoxicité étaient probablement sous-estimés en pratique courante (42).

Dans notre série, un cas de cirrhose médicamenteuse était retrouvé.

3-7- La cirrhose biliaire secondaire :

Les cirrhoses biliaires secondaires sont consécutives à un obstacle prolongé sur la voie biliaire principale, d'origine malformative congénitale, tumorale ou rarement lithiasique. Elles sont devenues exceptionnelles (5).

Dans notre série, nous avons un cas de cirrhose biliaire secondaire.

3-8- La cirrhose cryptogénétique :

La prévalence des hépatopathies d'étiologie indéterminée, dites cryptogénétiques, est très variable selon les études. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion. Elles représentent 3 à 31 % des hépatopathies évoluées et sont à l'origine de 7 à 14 % des transplantations hépatiques. (43)

Plusieurs hypothèses étiologiques ont été avancées :

- une consommation excessive et inavouée de boissons alcoolisées
- une stéatohépatite non alcoolique
- une dysimmunité atypique
- et l'infection chronique et occulte du foie par un agent viral non identifié

Bien que ces différentes entités étiopathogéniques aient certaines caractéristiques cliniques et histologiques qui leur sont propres, la plupart des anomalies histologiques disparaissent habituellement au stade de cirrhose évoluée, ce qui rend l'établissement du lien entre eux et la cirrhose difficile rétrospectivement (3,43).

Les études américaines suggèrent qu'un nombre significatif de patients avec cirrhose cryptogénétique aurait une stéatopathie non alcoolique. Par contre les études européennes indiquent qu'une grande proportion de leurs patients ayant une cirrhose cryptogénétique aurait une hépatite auto immune non étiquetée, la stéatohépatite ne représenterait qu'une faible proportion. (44, 45)

IV- L'âge de survenue de la cirrhose en fonction de l'étiologie :

Le moment précis de constitution de la cirrhose est souvent inconnu : les malades atteints de cirrhose compensée sont habituellement asymptomatiques ; de ce fait, l'affection est diagnostiquée soit fortuitement (exemple : mise en évidence d'une thrombopénie), soit à l'occasion d'une complication. (18)

De plus, la vitesse de progression vers la cirrhose semble influencée par l'étiologie de la maladie chronique du foie.

Dans une étude effectuée chez près de 5000 malades, l'âge moyen estimé de survenue de la cirrhose était de 61 ans en cas de maladie alcoolique du foie, 65ans en cas d'hépatite chronique B, 72 ans en cas d'hépatite chronique C, 74 ans en cas d'hémochromatose génétique et 81 ans en cas de cirrhose biliaire primitive (18).

Pour l'hépatite chronique C, l'âge au moment de la contamination constitue un facteur majeur dans la progression vers la cirrhose. Dans les études effectuées chez les jeunes femmes contaminées par l'administration de gammaglobulines issues d'un donneur infecté par le VHC, le pourcentage de cirrhose n'excédait pas 2 % après 15 à 20 ans d'évolution. A l'inverse, dans les études concernant les malades transfusés après l'âge de 40ans, une proportion de cirrhose supérieure à 50 % était observée après la même durée d'évolution (18).

Poynard et al. ont estimé que le risque d'avoir une cirrhose après 20ans d'évolution était de 2 % si la contamination survenait avant l'âge de 20ans, 6 % entre 21 et 30ans, 10 % entre 31 et 40ans, 37 % entre 41 et 50ans et 63 % après l'âge de 50ans.(18)

Dans une autre étude faite au Danemark et portant sur 297 patients atteints de cirrhose virale, il a été établi que les patients présentant une infection virale B peuvent présenter une cirrhose 10ans plus tôt que ceux ayant une infection virale C (46)

Selon Nahum Mendez et al, la cirrhose constitue la deuxième cause de décès dans la tranche d'âge 35–55 ans avec des différences selon les étiologies (figure 1) (22).

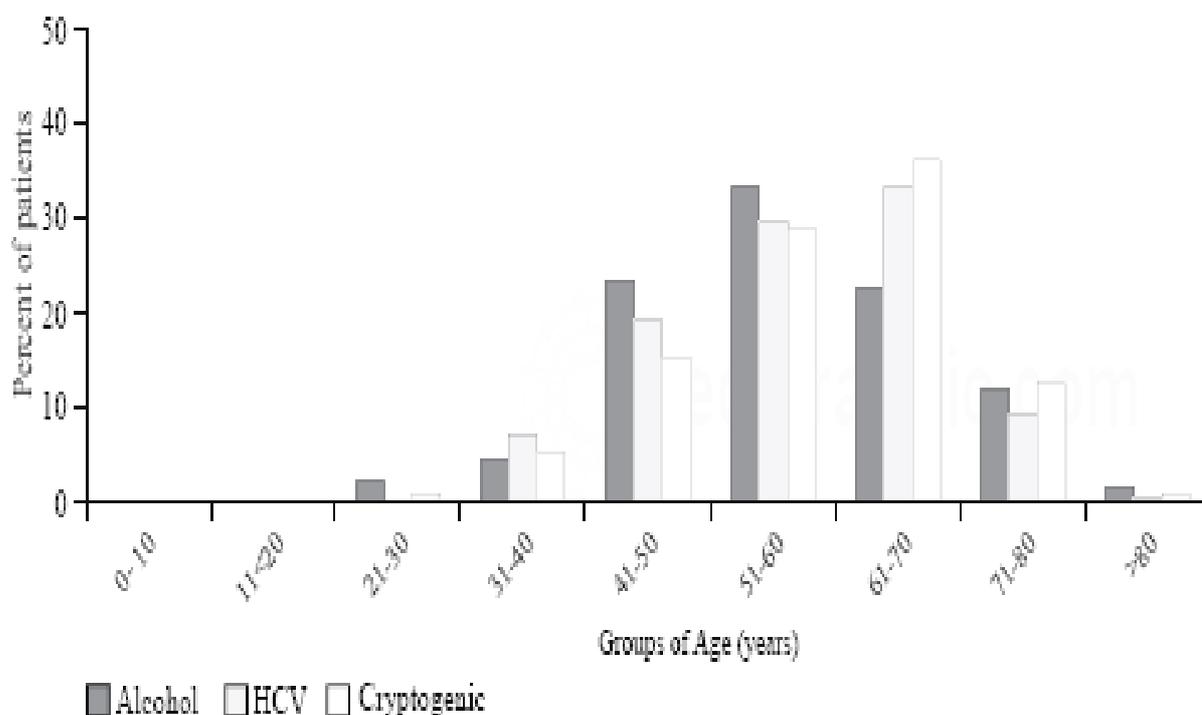


Figure 1 : répartition des étiologies selon les tranches d'âge selon Nahum Mendez et al.

La cirrhose biliaire primitive a un âge médian de survenue entre 50 et 55 ans, la cirrhose auto immune a deux pics de fréquence, 15–25 ans et 45–70 ans. La maladie de Wilson est une affection du sujet jeune. (4)

Dans notre série, l'âge moyen en fonction de l'étiologie était de 61 ans pour la cirrhose virale C, 45 ans pour la cirrhose virale B, la co-infection B et C augmente l'âge à 69 ans, la cirrhose alcoolique avait un âge moyen de survenue de 53 ans, 57 ans pour la cirrhose biliaire primitive. L'association d'étiologie virale et alcoolique avait un âge moyen de 54 ans.

V- L'évolution fonction de l'étiologie :

On considère habituellement qu'une fois constituée, une cirrhose est définitive. Cependant, des observations suggèrent qu'après traitement de la cause, la fibrose peut régresser dans certains cas : cela a été observé au cours de la maladie de Wilson, de l'hémochromatose, de la cirrhose biliaire secondaire ou de la cirrhose virale. Il s'agit alors de cirrhoses «jeunes » non compliquées. (2)

La survenue d'une complication au cours d'une cirrhose marque un tournant dans l'évolution de la maladie ; elle est un élément péjoratif. Cependant si un traitement étiologique peut être réalisé (ex. sevrage complet et définitif de la cirrhose alcoolique), le pronostic est bon. Mais les malades sont toujours exposés au risque de développer un carcinome hépatocellulaire. (1,2)

Dans une très grande série de cas de cirrhose de causes variées, l'incidence de décompensation de la cirrhose était de l'ordre de 10 % par an, et la survie à 6 ans des malades ayant compliqué leur cirrhose était de l'ordre de 20%. (2)

Dans notre série, 93.6 % des patients ont présenté une ou plusieurs complications durant l'évolution de leur maladie.

1- Stadification :

Des scores évaluant la gravité d'une cirrhose ont été proposés. Le plus utilisé est celui de Child-Turcotte modifié par Pugh.

Parmi les autres scores, le MELD (model for endstage liver disease) est particulièrement utilisé par les transplantateurs. (2)

Dans une étude italienne faite en 1997 et englobant tous les malades porteurs de cirrhose de 13 centres différents. Les patients étaient classés selon Child-Pugh comme suit ; le stade A dans 62.4 %, le stade B dans 23.8 % et le stade C dans 13.8 % des cas. L'étiologie virale était la plus fréquente retrouvée dans 82.6 % des cas. (47)

Dans notre série, 42.5 % des malades étaient stade A, 40.4 % stade B et 17 % stade C, L'étiologie virale représentait 57.5 % de tout les patients classés stade A, et au sein des cirrhoses post hépatitiques, 50 % des patients sont classés stade A, la co-infection B et C augmente le risque de décompensation, de ce fait 67 % des patients avec co-infection B et C sont classés stade B.

2- Complications fonction de l'étiologie :

2-1- Décompensation ascitique :

La survenue d'une ascite constitue un tournant dans l'évolution de la cirrhose (48), la survie se réduisant à 50 % et 30 % respectivement 1 et 5 ans après son apparition (49).

Dans la cirrhose post hépatite virale C, à partir du moment où le diagnostic de cirrhose est fait et pendant les 5 premières années d'évolution, l'incidence annuelle de survenue de la décompensation est de l'ordre de 3 à 5 %. (1,28)

Les facteurs prédictifs de complications de la cirrhose virale C les plus fréquemment étudiés sont l'âge élevé, le degrés d'altération de la fonction hépatique (élévation de la bilirubinémie sérique, abaissement du taux de prothrombine et diminution de l'albuminémie sérique) et le degré d'hypertension portale (varices oesophagiennes, thrombopénie). Les facteurs virologiques (charge virale et génotype) ne sont pas des facteurs de risque de décompensation de la cirrhose. (1)

Dans notre série, la décompensation ascitique était un mode de révélation de la cirrhose dans 38% des cas, 45 patients (47.3 %) ont présenté une décompensation ascitique dans l'évolution de leur maladie.

2-2- Carcinome hépatocellulaire :

L'incidence annuelle du carcinome hépatocellulaire est comprise entre 3 et 5 % en France (48), c'est l'une des causes principales de décès des malades ayant une cirrhose (2, 48, 50). Dans une étude faite en Italie en 2004 (50), l'incidence du CHC était plus grande chez les malades atteints de cirrhose post virale C avec 30%, suivie de l'hémochromatose avec 21%. Dans la cirrhose virale B, l'incidence était de 15%.

En l'absence d'infection virale B et C, le risque de développer un CHC chez les malades atteints de cirrhose alcoolique ou biliaire primitive était de 8 et 4% respectivement. Ce risque est limité dans les autres causes.

L'ensemble des données épidémiologiques, moléculaires et expérimentales a maintenant clairement établi l'association entre les infections virales B et C et la carcinogenèse hépatique (51, 52).

La pathogénie du CHC compliquant une cirrhose virale C est encore mal connue. Il ne semble pas s'agir d'un effet carcinogène direct du HVC puisque le génome du HVC (ARN) n'est pas intégré au génome de l'hôte. Il s'agirait plutôt d'effets indirects résultant de l'inflammation chronique, de l'augmentation du renouvellement des hépatocytes et de la stimulation continue de la prolifération cellulaire par des facteurs de croissance (53).

Les facteurs de risque de survenue de CHC indépendamment de l'étiologie sont, le sexe masculin, l'âge avancé et la sévérité de la cirrhose (50, 53, 54).

Dans les cirrhoses virales, l'association HBV/HVC et HVB/HVD, la consommation d'alcool et le degré de répllication virale de l'hépatite B multiplie le risque de survenue de CHC par 4 à 6 fois (50).

Dans notre série, on avait 2 cas de CHC sur cirrhose virale C, 1 cas sur cirrhose virale B et 1 cas sur cirrhose post co-infection HVB/HVC.

2-3- Hypertension portale et hémorragie par rupture de varices oesophagiennes :

L'hypertension portale est la cause directe de l'hémorragie par rupture de varices oesophagiennes ou gastriques et contribue au développement de l'ascite, de l'encéphalopathie hépatique et des complications pleuro pulmonaires (55).

Les hémorragies par rupture de varices oesophagiennes, dont l'incidence est de 14.5 pour 100 000 habitants en France, représentent la principale cause de décès au cours de la cirrhose. La mortalité liée à l'épisode hémorragique est de 30 à 50 % en l'absence de traitement (55).

VI- Prise en charge thérapeutique de la cirrhose :

1- Traitement étiologique :

Le traitement à visée étiologique est fondamental, car lui seul est susceptible d'infléchir l'histoire naturelle de la maladie. (3)

1-1- Cirrhose virale C :

Le traitement antiviral de référence de l'hépatite chronique C est l'association interféron alpha pégylé (IFN PEG) et ribavirine. Chez les patients atteints de cirrhose, les taux de réponse prolongée est inférieurs à ceux observés pour l'ensemble des patients atteints d'hépatite chronique C.

En effet, les taux de réponse prolongée après traitement par IFN PEG alpha-2a et ribavirine sont, tous génotypes confondus, respectivement dans l'étude de Fried et al et Hadziannis et al, de 43 et 52 % pour les patients atteints de cirrhose, contre 56 et 63 % pour l'ensemble des patients (4, 56, 57).

La tolérance au traitement antiviral chez les malades cirrhotiques est convenable, et sensiblement équivalente à celle observée chez les malades non cirrhotiques (4, 58, 59).

L'association IFN PEG et ribavirine est le premier traitement chez les patients atteints de cirrhose compensée. (4, 56,57, 58, 59)

Au stade de cirrhose, le but du traitement antiviral n'est pas seulement d'aboutir à une réponse virologique prolongée, mais aussi possiblement de stabiliser la maladie et d'éviter les complications évolutives de la cirrhose dont le carcinome hépatocellulaire.(3)

Dans une étude faite au sein de 445 patients atteints de cirrhose virale C, l'association interféron - ribavirine a diminué significativement la mort par cirrhose, l'absence de traitement était un facteur indépendant de mortalité (60).

Ainsi, en l'absence de réponse virologique, un traitement par interféron seul peut être proposé pour essayer de ralentir la progression de la maladie. Ce traitement ne doit être envisagé que chez les patients ayant eu une réponse biochimique (normalisation ou diminution franche des transaminases). L'efficacité de cette stratégie n'est cependant pas validée. (4)

En revanche, chez les patients ayant une cirrhose décompensée, le traitement par interféron peut induire des effets secondaires sévères et est contre-indiqué. La transplantation hépatique reste alors la première option thérapeutique (4,58, 59).

Dans notre série, 41.6 % des patients présentant une cirrhose virale C compensée étaient traités par l'association interféron pégylé ribavirine avec une bonne tolérance.

1-2- Cirrhose virale B :

Quatre molécules ont actuellement l'AMM pour le traitement de l'hépatite chronique B : l'interféron pégylé alpha-2a, l'interféron standard alpha-2a et alpha-2b, la lamivudine et l'adéfovir.

L'interféron pégylé a une efficacité supérieure à l'interféron standard et l'a remplacé. (4)
Au stade de cirrhose, l'élément décisionnel majeur pour l'indication thérapeutique est le niveau de répllication virale en PCR. L'objectif du traitement est de diminuer la répllication du VHB afin de diminuer durablement l'activité nécrotico-inflammatoire. Le contrôle de la répllication virale (virémie en dessous de 10⁵ copies/ml) permet de prévenir la survenue des complications, en particulier le carcinome hépatocellulaire, ce qui devrait logiquement aboutir à une amélioration de la survie.(4)

L'interféron expose au risque de décompensation de la cirrhose en cas de poussée de cytolyse, et les analogues nucléosidiques sont donc préférés. Ils peuvent être proposés aussi bien aux cirrhoses compensées que décompensées. La lamivudine (Zeffix) est un analogue nucléosidique de type cytidine qui inhibe la transcriptase inverse du VHB. Cette molécule a l'avantage d'une administration par voie orale et un excellent profil de tolérance. (4)

Il a été démontré que la lamivudine améliorait l'état clinique des patients cirrhotiques décompensés, permettait de retarder le décès ou la transplantation hépatique, et diminuait l'incidence du carcinome hépatocellulaire. (4, 61)

Néanmoins, la survenue de virus mutants résistants à la lamivudine peut être responsable d'aggravation sévère et en est le principal facteur limitant. Dans ces situations, l'adéfovir a démontré son efficacité. (4)

La durée de ce traitement n'est pas clairement codifiée à ce jour.

L'avenir du traitement de l'hépatite B repose sur les associations thérapeutiques, mais aussi sur les nombreuses nouvelles molécules antivirales en cours d'évaluation (ténofovir, entécavir, emtricitabine, telbivudine, clévodine). (4)

Dans notre série, 2 cas de cirrhose virale B étaient mis sous lamivudine.

1-3- Cirrhose alcoolique

Le traitement de la cirrhose alcoolique repose essentiellement sur le sevrage.

En cas d'hospitalisation, il est total et immédiat.

Le syndrome de sevrage est prévenu par une hydratation suffisante sous forme de boissons abondantes ou de perfusions de sérum glucosé associé à une vitaminothérapie B (B1, B6). Un traitement par benzodiazépines à demi-vie longue (diazépam) est souvent nécessaire.

Par la suite, une prise en charge psychologique, individuelle et collective doit être proposée. (4)

Il a été clairement démontré un effet bénéfique du sevrage sur la survie des malades à moyen terme. En effet, la gravité de la cirrhose résulte le plus souvent de l'existence d'une hépatite alcoolique associée, liée à une consommation récente d'alcool. L'arrêt de la consommation de boissons alcoolisées s'accompagne d'une régression lente des lésions d'hépatite alcoolique et d'une amélioration durable de l'état clinique et des signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire (4).

Dans notre série, le suivi psychiatrique était nécessaire chez 2 patients porteurs de cirrhose alcoolique.

1-4- Cirrhose biliaire primitive :

Le traitement de référence est l'acide ursodésoxycholique.

Au stade de cirrhose, il convient de commencer le traitement par des doses de 200mg/j avec le but d'atteindre la dose optimale de 1g/j ou plus après le 3ème mois.

Les indications de la transplantation hépatique sont : une bilirubinémie croissante supérieure à 100 umol/l qui prédit la survenue rapide d'une insuffisance hépatique ; l'apparition d'une ascite et (ou) d'une hémorragie digestive ; l'apparition d'une insuffisance hépatique qui signe le stade ultime de cette maladie. Un prurit invalidant résistant à tous les traitements

médicaux, ou une asthénie majeure croissante, peuvent aussi être des indications de transplantation.

Le bénéfice à long terme des immunosuppresseurs (azathioprine, corticoïdes, ciclosporine) est faible ou nul (4).

Dans notre série, les patients porteurs de cirrhose biliaire primitive étaient traités à base d'acide ursodésoxycholique.

1-5- Cirrhose auto-immune :

Le but du traitement est double :

- obtenir la rémission de la maladie, presque toujours grâce à une corticothérapie ;
- maintenir la rémission, le plus souvent par l'azathioprine en maintenant au début une faible dose de corticoïdes

Un arrêt du traitement immunosuppresseur n'est possible que dans moins d'un tiers des cas. La durée optimale du traitement n'est pas connue, mais une durée supérieure à 3 ans est souhaitable.

Le traitement diminue de façon majeure la mortalité des formes actives (de 70 à 10 %, à 10ans), et une régression partielle de la fibrose peut également être observée (4).

Le traitement des hépatites auto-immunes n'est pas systématique. L'association d'une augmentation de l'activité des transaminases supérieure à 2N et d'une hépatite d'interface d'activité intermédiaire ou sévère fait habituellement préconiser le traitement. Par contre, une cirrhose inactive ne constitue pas une indication pour la plupart des auteurs (4).

Dans notre série, les patients porteurs de cirrhose d'origine auto-immune étaient mis sous traitement corticoïde à la dose de 30mg/j associé à l'azathioprine avec bonne évolution, suivi d'un traitement d'entretien à base d'azathioprine.

1-6- La maladie de Wilson :

Le traitement par la D-pénicillamine prévient le développement de la cirrhose et des manifestations nerveuses. En cas d'intolérance (accidents cutanés, sanguins, rénaux..), on peut avoir recours à une réadministration de la D-pénicillamine sous corticoïdes ou à la triéthylène tétramine ou trientine, ou encore à des sels de zinc.

Dans les formes avec cirrhose décompensée d'emblée, la D-pénicillamine doit être utilisée de façon prudente sous stricte surveillance médicale, car le traitement peut échouer voir être délétère.

Si la maladie s'aggrave, le traitement par D-pénicillamine doit être arrêté et l'indication de la transplantation hépatique posée.

La transplantation guérit non seulement la cirrhose, mais aussi la maladie en corrigeant l'anomalie métabolique (4, 62).

Dans notre série, un patient atteint de cirrhose secondaire à la maladie de Wilson était traité par D-pénicillamine avec survenue de syndrome néphrotique ayant nécessité l'introduction de corticothérapie.

2- Traitement des complications :

2-1- La décompensation ascitique :

La prise en charge de l'ascite dépend de l'origine de la cirrhose. Lorsqu'on ne peut pas espérer l'amélioration de l'hépatopathie sous-jacente en raison de l'absence de traitement étiologique, la transplantation hépatique doit être envisagée chez les patients ayant un score de Child supérieur ou égal à 9.

Toute ascite apparue nouvellement chez un malade cirrhotique doit être ponctionnée pour réaliser l'étude biochimique, bactériologique et cytologique du liquide d'ascite. Le plus souvent, l'ascite du cirrhotique est pauvre en protéines (inférieur à 20g/l). (48)

La première mesure à prendre afin de contrôler l'ascite est l'observance d'un régime sans sel. Les apports doivent être limités à 50 mmol de Na (3g)/j.

Un traitement diurétique est souvent nécessaire et peut comporter en première intention soit de la spironolactone en monothérapie (dose initiale de 75mg/j, augmentée jusqu'à 400 mg/j), soit une association spironolactone furosémide avec une augmentation progressive de la posologie.

Le groupe d'experts internationaux a recommandé les doses maximales de 400 mg/j de spironolactone et de 160 mg/j de furosémide en respectant un rapport 50mg spironolactone/20mg furosémide.

Le furosémide en monothérapie doit être réservé aux patients ayant une contre-indication à la spironolactone.

Une restriction hydrique n'est pas indiquée que chez les patients ayant une natrémie inférieure à 120 mmol/l.

L'objectif du traitement est la disparition de l'ascite, mesurée par la perte du poids qui ne doit pas excéder 500g/j en l'absence d'oedèmes et 1 kg/j en leur présence.

Lorsque l'ascite est importante, une ponction évacuatrice est réalisée et doit être systématiquement associée à une expansion volémique au moyen d'une perfusion de solutés colloïdes de remplissage (albumine à 20%). Au delà de 5 litres d'ascite évacuée, l'albumine 20% (7g par litre évacué) doit être utilisée, car elle réduit le risque de survenue de dysfonction circulatoire associée à un excès de mortalité. (48)

La recherche du facteur déclenchant et sa correction est primordial dans la prise en charge de la décompensation, les facteurs les plus fréquents, sont les infections surtout l'infection du liquide d'ascite, les infections urinaires et pleuro pulmonaires, au décours d'un épisode d'hémorragie digestive par rupture de varices et suite à une situation de stress.

Dans notre série, 32 % des patients étaient mis sous association furosémide spironolactone avec bonne évolution et disparition de l'ascite. Le facteur de décompensation le plus fréquent était l'infection du liquide d'ascite retrouvé chez 10 patients.

2-2- L'ascite réfractaire :

L'ascite réfractaire est définie par l'absence de réponse à une restriction sodée et à des doses optimales de diurétiques ou par la survenue de complications sévères (insuffisance rénale, hyponatrémie inférieure à 120 mmol/l, hyperkaliémie profonde, encéphalopathie hépatique) contre-indiquant l'utilisation des doses optimales de diurétiques. Elle est observée chez 10 % des malades ayant une ascite. (48)

La survie à 1 an est approximativement de 40 à 50 % chez ces patients. Les options thérapeutiques envisageables sont la transplantation hépatique, le TIPS et les ponctions d'ascite itératives.

La transplantation hépatique est la meilleure solution lorsqu'elle est réalisable. Une méta-analyse a démontré que le TIPS permettait un meilleur contrôle de l'ascite au prix de la survenue plus fréquente d'encéphalopathie, sans qu'il soit observé d'effet sur la survie (48, 63, 64).

Dans notre série, 6 patients ont présenté une ascite réfractaire avec survenue d'une hyponatrémie < à 120mmol/l contre indiquant l'utilisation de doses optimales de diurétiques, les ponctions itératives étaient le seul moyen thérapeutique envisageable.

2-3- L'hémorragie par rupture de varices oesophagiennes :

La prise en charge des malades ayant une hémorragie digestive doit se faire en unité de soins intensifs. Le traitement vasoactif doit être mis en route dès l'administration du malade et maintenu pendant 2 à 5 jours. La terlipressine, la somatostatine et l'octréotide sont les trois molécules ayant autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la phase aigüe de l'hémorragie digestive par rupture de varices oesophagiennes.

Les transfusions ne sont indiquées que pour maintenir l'hématocrite aux alentours de 25 à 30%, car une transfusion excessive entraîne un rebond de la pression portale et favorise la récurrence hémorragique.

Une antibioprophylaxie doit être instaurée, car elle réduit la mortalité. Un schéma fréquemment utilisé est la norfloxacine 400mg, 2 fois par jour, pendant 7 jours.

L'endoscopie digestive doit être effectuée dès que les conditions de sécurité remplies ; elle permet d'affirmer l'origine du saignement.

Un traitement endoscopique par ligature ou sclérose des varices (Figure 2 et 3), doit être réalisé chez les patients ayant un saignement actif malgré l'instauration du traitement vasoactif. Si malgré tout, l'hémorragie persiste ou récidive précocement, la pose d'un TIPS doit être envisagée chez les patients ayant un score de Child inférieur ou égal à 12 (48, 65).

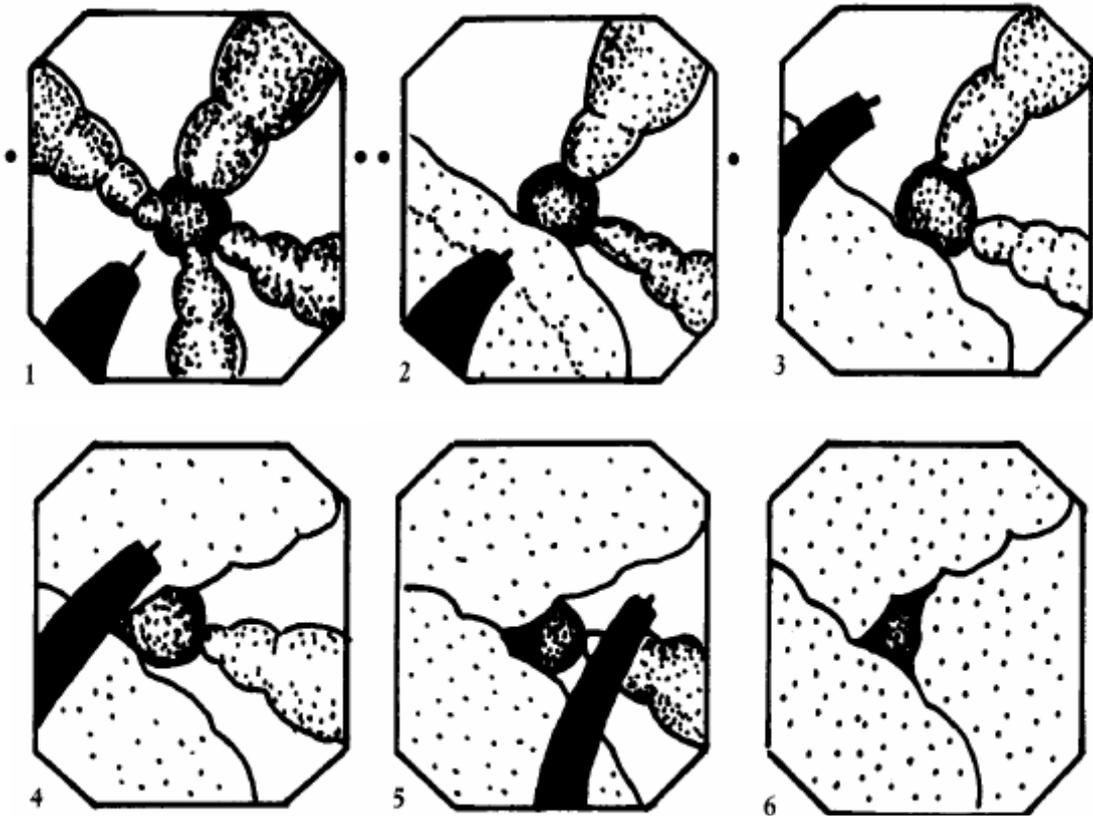
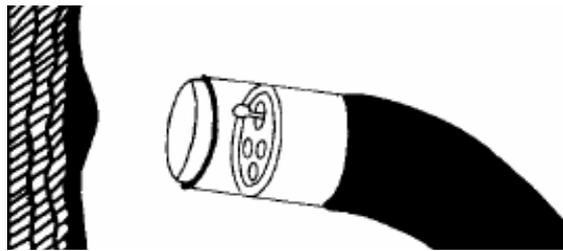
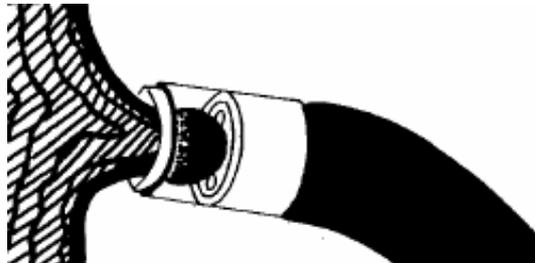


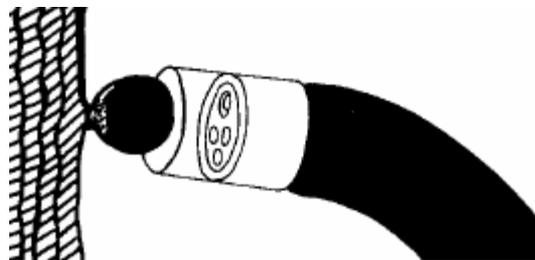
Figure 2 : Technique de la sclérose des varices oesophagiennes



Repérage de la varice



Aspiration



Elastique largué

Figure 3 : Technique de ligature des varices oesophagiennes

3- Prévention et dépistage des complications :

La prise en charge des complications de la cirrhose doit comprendre la complication elle-même, mais aussi le facteur favorisant son aggravation qui doit être recherché systématiquement (2).

3-1- l'hémorragie par rupture de varices :

L'hémorragie digestive par hypertension portale est la principale cause de décès des malades atteints de cirrhose. La mortalité hospitalière après une rupture de varices oesophagiennes est de 15 %, et la survie à 1 an de 60 %.

La prise en charge de l'hémorragie digestive par hypertension portale comprend la prévention de la première hémorragie (prophylaxie primaire), le traitement de l'épisode hémorragique aigu et la prévention de la récurrence (prophylaxie secondaire) (48).

> Evaluer le risque d'une première hémorragie digestive :

Dans les recommandations courantes : (66, 67)

- tous les malades cirrhotiques doivent avoir une endoscopie digestive haute au moment où l'on fait le diagnostic de cirrhose.
- Les malades qui n'ont pas de varices au moment de la première endoscopie doivent répéter l'examen à 3 ans d'intervalle.
- Ceux qui ont des petites varices au moment de la première endoscopie doivent répéter l'examen à 1-2 ans d'intervalle, l'intervalle doit être d'un an chez les malades porteurs de cirrhose alcoolique ou une insuffisance hépatique sévère ou des signes à risque à l'endoscopie.
- Tous les malades avec des varices oesophagiennes de taille moyenne ou grande doivent être traités en prophylaxie primaire.

3-2- Dépistage du carcinome hépatocellulaire :

Chez les malades atteints de cirrhose, le dépistage du CHC est habituellement fondé sur la réalisation périodique d'une échographie hépatique et d'un dosage sérique de l'alpha_foetoprotéine (AFP). Les autres examens d'imagerie, notamment tomographie spiralée (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM), très utiles pour la confirmation du diagnostic du CHC, sont peu ou pas utilisés actuellement pour le dépistage, surtout en raison de leur coût. Leur place reste à évaluer dans des études prospectives (48, 68).

L'échographie est l'examen de base du dépistage. La sensibilité de cet examen dépend de plusieurs facteurs, liés à l'appareillage, aux caractéristiques de la tumeur, et au malade lui-même. Cependant, le facteur le plus important est la taille de la tumeur, la détection est plus difficile lorsque la tumeur est infiltrante, mais ces formes sont rares (moins de 10 % des cas) et souvent inaccessibles au traitement (68,69).

Le dosage sérique de l'AFP est très utilisé en routine pour le dépistage du CHC. Cependant, l'intérêt clinique de ce marqueur paraît limité. Sa sensibilité est faible, car la prévalence d'une concentration élevée est corrélée à la masse tumorale.

En pratique courante, le diagnostic de CHC n'est que très rarement fait devant une augmentation de la concentration sérique de l'AFP sans lésion focale à l'échographie. Au delà du seuil de 500ng/ml, le diagnostic de CHC devient très probable surtout quand les valeurs sont régulièrement croissantes (68,70).

La périodicité du dépistage est également sujette à débats. Compte tenu d'un seuil de détection d'une tumeur autour de 1 cm de diamètre, du mauvais pronostic en cas de tumeur de plus de 3 cm de diamètre, et d'un temps de doublement de ces tumeurs de quelques semaines à quelques mois, la périodicité proposée est comprise entre 3 et 6 mois (48,68).

Dans notre série, le dépistage du carcinome hépatocellulaire était fait par le dosage de l'alpha foetoprotéine et l'échographie abdominale chaque 6 mois. 2 cas étaient révélés par une valeur élevée d'alpha foetoprotéine, confirmé par l'échographie et une TDM.

CONCLUSION

Notre étude rétrospective analysant 95 observations de cirrhose hépatique, colligés au service de gastroentérologie et d'hépatologie du CHU MOHAMED VI, entre septembre 2003 et décembre 2006, nous a permis de préciser les caractères épidémiologiques des étiologies, et de relever un certain nombre de particularités :

- L'âge de survenue de la cirrhose plus jeune dans notre série par rapport à la revue de littérature.
- Cet âge est encore plus jeune pour la cirrhose post virale B
- Une légère prédominance féminine est notée.
- La cirrhose hépatique est révélée par des complications dans 70 % des cas (décompensation ascitique et hémorragie digestive).
- le diagnostic de la cirrhose est fait essentiellement sur des signes indirects ; cliniques, biologiques et morphologiques.
- L'origine virale reste prédominante avec 82 % des cas, dont 42 % de cirrhose post virale C, 37 % de cirrhose post virale B et 14 % de cirrhose post co-infection B et C. 7% des cirrheses post virales sont associées à l'éthylisme.
- L'éthylisme ne représente que 4 % des étiologies, contrairement aux séries européennes.
- L'origine dysmétabolique à savoir la stéatohépatite non alcoolique, non recherchée systématiquement dans notre contexte, pourrait avoir un grand pourcentage dans les cirrheses d'étiologie non déterminée.
- Les complications les plus fréquemment rencontrés sont la décompensation ascitique et l'hypertension portale révélée essentiellement par l'hémorragie par rupture de varices oesophagiennes ; les cirrheses hépatitiques sont les plus pourvoyeuses d'hypertension portale ainsi que de carcinome hépatocellulaire.
- Outre l'étiologie, plusieurs facteurs interviennent dans la vitesse de fibrogenèse ainsi que dans l'évolution de la cirrhose et la survenue de complications ; l'âge avancé au moment du diagnostic, le sexe masculin, un terrain d'immunodépression, la co-infection virale B et C ainsi que la consommation d'alcool.

- Le traitement étiologique prend une grande importance dans la prise en charge de la cirrhose hépatique, il permet d'infléchir l'histoire naturelle de la cirrhose et retarde l'apparition de complications. Beaucoup de progrès ont été fait en matière de traitements anti-viraux, mais le manque de moyens reste un grand obstacle dans notre contexte.
- Le traitement des complications passe par le dépistage du carcinome hépatocellulaire, la prévention d'hémorragie par rupture de varices aussi bien primaire que secondaire et par le traitement de l'épisode de décompensation.

A l'issue de ce travail qui montre la prédominance de l'origine virologique (VHC et VHB) dans notre contexte, il faut souligner l'intérêt de la prévention, ainsi que du dépistage afin d'instaurer le traitement anti-viral avant l'installation de la cirrhose.

RESUMES

RESUME

La cirrhose hépatique est une affection fréquente et grave du fait de ses complications. Ses étiologies sont nombreuses dominées par les hépatopathies virales B et C et l'alcool.

Notre travail consiste en une analyse rétrospective de 95 cas de cirrhose hépatique, colligés au service de gastroentérologie et d'hépatologie du CHU MOHAMED VI de Marrakech, entre septembre 2003 et décembre 2006. Le but de notre étude est de tracer le profil étiologique de la cirrhose hépatique dans notre contexte, la prévalence et les caractères épidémiologiques des différentes étiologies.

Nos résultats concernent 95 patients, 51 femmes et 44 hommes avec un âge moyen de 50ans. La cirrhose était révélée dans 70% des cas par des complications, Le diagnostic positif était fait sur des signes indirects dans 92.6 % des cas.

Les facteurs de risque retrouvés sont dominés par ceux des hépatopathies virales dont les dentaires informels sont les plus fréquentes (25.5 %), La prise médicamenteuse est retrouvée dans 34 % des cas et l'intoxication éthylique dans 14.7 % des cas.

Les étiologies sont dominées par les hépatites virales (82 %) dont 42 % hépatite virale C, 37% hépatite virale B, 14% hépatite virale post HVB et C et 7% d'association d'hépatites virales avec l'alcoolisme. L'origine auto-immune était retrouvée dans 9% (4 cas de cirrhose biliaire primitive et 2 cas d'hépatite auto-immune), l'origine alcoolique était incriminée dans 4 % des cas, les autres étiologies étaient plus rares.

Le pronostic dépend des étiologies et est plus péjoratif en cas de co-infection HVB et C, d'association étiologique virale et alcoolique et d'origine auto-immune, la stadification Child-Pugh passe du stade A au stade B ou C.

L'évolution est marquée par la survenue de complications à type d'hypertension portale (84%), d'hémorragie par rupture de varices oesophagiennes (28%), d'ascite réfractaire (6%) et de carcinome hépatocellulaire (4%). Les cirrhoses post virales étaient les plus pourvoyeuses de complications, 49% avaient présenté une hypertension portale, 42% une hémorragie par rupture de varices et les 4 cas de carcinome hépatocellulaire avaient une cirrhose post hépatitique.

Nos résultats correspondent aux données de la littérature les signes révélateurs, les modalités du diagnostic aussi bien positif qu'étiologique, l'âge de survenue étant plus jeune dans notre contexte.

Néanmoins les facteurs de risque diffèrent, plusieurs séries rapportent un pourcentage considérable d'utilisation de drogue par voie veineuse alors que dans notre série, les soins dentaires informels prédominent. L'étiologie alcoolique est la première cause de cirrhose hépatique rapportée dans la littérature, dans notre contexte, les hépatopathies virales C et B restent les plus fréquentes.

Le pronostic et l'évolution ont considérablement changé suite aux progrès fait dans le traitement anti-viral et la transplantation hépatique, dans notre contexte, le coût élevé et la non faisabilité de la transplantation hépatique rendent le pronostic plus péjoratif.

Reste à souligner l'intérêt de la prévention et du dépistage des hépatopathies virales avant le stade de cirrhose.

SUMMARY

A hepatic cirrhosis is a serious and frequent affection because of its complications. It has got many etiologies dominated by the viral hepatopathies B and C, and alcohol.

Our work is a retrospective analysis of 95 cases of hepatic cirrhosis gathered at the department of gastroenterology and hepatology of Mohammed VI university hospital complex of Marrakech from September 2003 to December 2006.

Our study aims at drawing the etiological profile of the cirrhosis and in our context it concerns the prevalence and the epidemiological characters of the different etiologies.

Our results are about 95 patients. 51 of them are women whereas 44 are men with an average age of 50 years. Cirrhosis was revealed in 70% of cases by complications, and the positive diagnosis was done on the basis of indirect signs in 92.6% of cases.

The etiological diagnosis was done by joining the clinical elements (searching the risk factors), and the paraclinical ones especially the virological markers that were added depending on the context.

The risk factors that were found are dominated by viral hepatopathies of which the informal dental treatments are the most frequent (25.5%), taking drugs was found in 4% of cases and alcoholic intoxication in 14.7% of cases.

The etiologies are dominated by viral hepatides (32%), 42% of them are viral hepatitis C, 37% are viral hepatitis B, 14% are post VHB and viral hepatitis C, and 7% are an association of viral hepatides and alcoholism. The autoimmune origin was found in 9% (4 cases of primitive biliary cirrhosis and two cases of autoimmune hepatitis), and the alcoholic origin was incriminated in 4% of cases whereas the other etiologies were rarer.

The prognosis depends on the etiologies and is more pejorative in case of VHB and C co infection, also in case of viral alcoholic etiological association, and in case of autoimmune origin, Child-Pugh classification moves from stage A to stage C or B.

The evolution is characterized by complications of portal hypertension kind (84%), haemorrhage by the bursting of oesophagus related varix (28%), refractory ascites (6%) and hepatocellular carcinoma (4%). Post viral cirrhosis were the most providing of complications. 49%

had presented portal hypertension, 42% a haemorrhage because of varix bursting and the four cases of hepatocellular carcinoma had post hepatitis cirrhosis.

Our results correspond to the data found in the literature, to the revealing signs, and to diagnosis modalities both positive and etiological, but the age of occurrence of the disease is younger in our context. However, risk factors differ; many series report an important rate of venous drug use whereas in our case informal dental treatment dominates. The alcoholic etiology is the first reported cause of hepatic cirrhosis in the literature, but in our context the viral hepatitis C and B remain the most frequent ones.

The prognosis and the evolution have changed considerably thanks to the progress achieved in the anti-viral treatment and hepatic transplantation. In our context the high cost and non feasibility of hepatic transplantation make the prognosis more pejorative.

It is worth noting the importance of prevention and screening of viral hepatopathies before the stage of cirrhosis.

ملخص

يعتبر التشمع الكبدي مرضا متكرر الحدوث وخطيرا نظرا لتعقيده. وأسباب متعددة تغطي عليها الاعتلالات الكبدية الفيروسية "ب" و "س" وكذا الكحول.

يتعلق عملنا هذا بتحليل استرجاعي لخمسة وتسعين حالة تشمع كبدي جمعت بمصلحة أمراض الجهاز الهضمي والكبد بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش في الفترة المتراوحة بين شتبر 2003 وديجنبر 2006. وتهدف دراستنا إلى رسم الجانبيه السببيه للتشمع الكبدي، وسنهتم بالصفات الوبائية لمختلف أسباب المرض وأبضا انتشارها. تهم نتائجنا 95 مريضا تمثل النساء 51 منهم بينما 44 منهم هم من الرجال وذلك بمعدل عمر يبلغ 50 سنة. ظهر التشمع الكبدي في 70% من الحالات مصحوبا بتعقيده وقد أجري الفحص الإيجابي انطلاقا من إشارات غير مباشرة في 92.6% من الحالات. أما الفحص الإيثولوجي فقد أجري باقتران العناصر السريرية (البحث عن عوامل الخطر) وتلك الموازية لها خاصة الوصمات المرتبطة بعلم الفيروسات والتي أضيفت حسب سياق العمل. وتغطي على عوامل الخطر التي عثر عليها الاعتلالات الكبدية الفيروسية والتي يعتبر علاج الأسنان غير الرسمي فيها الأكثر انتشارا (25.5%)، في حين أن تعاطي الأدوية وجد في 34 من الحالات، ويمثل التسمم عن طريق تناول الكحول 14.7% من الحالات. وتغطي على سبببات المرض التهابات الكبد الفيروسية (32%) والتي يشكل فيها الكبد "س" نسبة 42%، والكبد "ب" 37%، أما الالتهابات الكبدية الفيروسية المولية للكبد "ب" و "س" فتشكل نسبة 14%، في الوقت الذي نجد فيه أن 7% من الحالات هي ناتجة عن اتحاد بين الكبد الفيروسي وتناول الكحول.

وفيما يخص المصدر المتعلق بالمناعة الذاتية فهو يهم 9% من الحالات (4 حالات تليف صفرابي بدائي وحالتي كبد ممنع ذاتيا). أما المصدر المتعلق بالكحول فقد تسبب في أربع حالات في حين أن بقية الأسباب كانت أكثر ندرة.

ويتوقف توقع سير المرض على أسبابه وهو أكثر سوءا في حالة الإصابة المشتركة بالكبد "ب" و "س"، وفي حالة الاتحاد الإيثولوجي الفيروسي والكحولي، وأبضا في حالة ما إذا كان المصدر متعلقا بالمناعة الذاتية حيث يمر ترتيب Child-Pugh في هذه الحالات من المرحلة "أ" إلى المرحلة "ب" أو "س". وتميز التطور بحدوث تعقيدهات من نوع فرط ضغط الدم البابي (84%) والنزيف بسبب تمزق دوالي المرئ (28%) والحبس المقاوم للعلاج (6%) والورم السرطاني الكبدي الخلوي (4%). وكانت التشمعات المولية للأمراض الفيروسية الأكثر منحا للتعقيدهات، حيث أن 49% منها أدت إلى فرط ضغط الدم البابي و 42% أدت إلى نزيف بسبب تمزق الدوالي أما حالات الورم السرطاني الكبدي الخلوي الأربع فقد احتوت على تليف موالى لالتهابات الكبد. وتساير نتائجنا المحصل عليها المعطيات المقدمة في الأدب والإشارات الكاشفة ووسائل التشخيص الإيجابية منها والإيثولوجية على حد السواء، فيما عدا سن حدوث المرض الذي كان في سياق

دراستنا أكثر حداثة. وعلى الرغم من هذا، فإن عوامل الخطر تختلف حيث نقلت العديد من السلسلات الدراسية نسبة مهمة مرتبطة بتعاطي المخدرات عن طريق الشرايين في حين يطغى على دراستنا نحن علاج الأسنان غير الرسمي. وينقل الأدب أن الكحول هو أول مسببات التشمع الكبدي أما في سياقنا فالاعتلالات الكبدية الفيروسية "س" و"ب" هي الأكثر انتشاراً. وقد تغير توقع سير المرض والتطور بشكل ملفت لنظر تبعاً للتطور الحاصل في العلاج المضاد للفيروسات وكذا في زرع الكبد. لكن في سياقنا تجعل التكلفة المرتفعة وعدم إمكانية زرع الكبد توقع سير المرض سيئاً. وتجدر الإشارة إلى أهمية الوقاية من الاعتلالات الكبدية الفيروسية والكشف عنها قبل الوصول إلى مرحلة التشمع.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- **Sylvie Naveau, Gabriel Perlemuter, Axel Balian**
Epidémiologie et histoire naturelle de la cirrhose
Revue du praticien 2005, 55 p1527-1532
- 2- **Pr Gilles Pelletier**
Cirrhose et complications
Revue du praticien 2005, 55 p1135-1138
- 3- **R.Moirand, Y.Deugnier**
Prise en charge et surveillance de la cirrhose
EMC 2000 7-034-B-12
- 4- **Laetitia Fartoux, Lawrence Serfaty**
Etiologies des cirrhoses et spécificités de leur traitement
Revue du praticien 2005, volume 55, 1539
- 5- **P.Calès, C.Pilette, V.Croquet, E.Vuillemin, F.Oberti**
Diagnostic de la cirrhose du foie
EMC 2000 7-034-B-10
- 6- **Christophe PILETTE , Vincent CROQUET, Eric VUILLEMIN**
Diagnostic précoce et non invasif de la cirrhose du foie
Gastroenterol Clin Biol. 1999, 23,657-665
- 7- **Sunders JB, Walters JRF , Davis P**
A 20 year prospective study of cirrhosis
Br Med J 1989 ; 282 ; 263-3
- 8- **D'amigo G, Morabito A, Ma rubini E**
Survival and prognosis indicators in compensated and decompensated cirrhosis
Dig Dis Sci 1996 ; 31 ; 468-75
- 9- **Jean-Claude TRINCHET, Véronique GRANDO-LEMAIRE**
Diagnostic de cirrhose
Gastroenterol Clin Biol 2004 ; 28 : D 121-D128
- 10- **Brown JJ, Naylor MJ, Yagan N**
Imaging of hepatic cirrhosis
Radiology 1997 ; 202 ; 1-16

- 11– **Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al**
Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients
Hepatology 1999 ; 30 (4) : 1054–8
- 12– **Frédéric Oberti, MD, Pascal Burtin MD, Moussa Maig , MD,**
Gastroesophageal endoscopic signs of cirrhosis : independent diagnostic accuracy, interassociation, and relationship to etiology and hepatic dysfunction
The american Society for Gastrointestinal Endoscopy 1998
- 13– **KENNETH W. LIN, and JEFFEREY T. KIRCHNER**
Hepatitis B
American Academy of Family Physicians volume 69, n°1 Jan 2004
- 14– **Catherine Buffet**
Hépatite chronique virale B
Revue française des laboratoires, décembre 2003, n° 358
- 15– **Françoise Roudot–Thorvale**
Evolution des caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite C
Gastroenterol Clin Biol 2002 ; 26–B 138– B 143
- 16– **Jean Claude Desenclos**
Epidémiologie de l'hépatite C
Revue du praticien 2000, volume 50
- 17– **Jamilé Wakim–Fleming, MD, Kevin D.Mullen, MD**
Long term management of Alcoholic Liver Disease
Clin Liver Disease 2005 , 9 ; 135–149
- 18– **Véronique Grando–lemaire, Farhad Kazemi, Jean–claude Trinchet**
Facteurs prédictifs de l'évolution vers la cirrhose au cours des maladies chroniques du foie
Revue du praticien 2005, 55 p 1533–1538
- 19– **P. Marceau, S. Biron**
Liver pathology ant the metabolic syndrome X in severe obesity
The journal of clinical endocrinology & metabolism volume 84, n° 5 1999
- 20– **Philippe Marthurin**
Cirrhose, de nouveaux concepts et de grands progrès thérapeutiques
Revue du praticien volume 55, 2005

- 21- **Susana LOPEZ**
Etiology of liver cirrhosis : an histological appraisal
Gastroenterol clin Biol 2000
- 22- **Nahum Mendez Sanchez, Juan R. Aguilar-Ramirez, Angel Reyes**
Etiology of liver cirrhosis in Mexico
Annals of hepatology 2004 ;3 : january-march : 30-33
- 23- **Stroffolini T**
Characteristics of liver cirrhosis in Italy : results from a multicenter study
Dig Liver Dis, 2004 Jan ; 36(1) ; n° 56-60
- 24- **Vincent Giraud, Sylvie Naveau**
Facteurs prédictifs d'évolution vers la cirrhose à un stade précoce de la maladie alcoolique du foie
Gastroenterol Clin Biol 1998 ; 22 ; 997-1002
- 25- **Giovanni Corrao, Vincenzo Bagnardi**
Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis
Alcohol & alcoholism volume 33, n° 4, p 381-392, 1998
- 26- **DC Valla**
Epidemiologie des atteintes alcooliques du foie
EMC 7-035-A-10
- 27- **M. Dembele, I. Maiga**
Etude de l'antigène HBs et des anticorps anti-virus de l'hépatite C au cours des hépatopathies chroniques dans des services hospitaliers à Bamako, Mali
Bull Soc Pathol Exot, 2004, 97, 3, 161-164
- 28- **Jean Claude Trinchet**
Cirrhoses liées au virus de l'hépatite C
Revue du praticien 2000, volume 50
- 29- **Mohsen AH, Easterbrook PJ**
Impact of human immunodeficiency virus on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients
Gut 2003 ; 52 (7) : 1035-8
- 30- **Lawrence serfaty, Olivier Chazouillères**
Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection : results of a case-control study
Hepatology volume 26, n° 3 1997

- 31- **S D Ryder**
Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C : a prospective repeat liver biopsy study
Gut 2004 ; 53 : 451-455
- 32- **Angelo Sangiovanni, Gian Maria Prati**
The natural history of compensated cirrhosis due to hépatitis C virus : a 17 years cohort study of 214 patients
Hepatology volume 43, n° 6, 2006
- 33- **Serge Erlinger**
La cirrhose biliaire primitive
Encyclopédie Orphanet, septembre 1998
- 34- **Ulrich Leuschner MD**
Primary biliary cirrhosis- presentation and diagnosis
Clin Liver Dis 7, 2003, 741-758
- 35- **D. Hakem, A. Berrah**
Les hépatites auto-immunes chroniques de l'adulte : étude anatomoclinique d'une série de 50 patients
La revue de medecine interne 2005, 26, 858-865
- 36- **Jean-charles DUCLOS VALLEE**
Hépatites auto-immunes : aspects physiopathologiques, cliniques, histologiques et thérapeutiques
Ann Med Interne 2001, 152, n° 6, 371-382
- 37- **Y Gandon, D. Olivier**
Hepatopathies de surcharge et cirrhose
EMC- Radiologie 2004, 1, 665-687
- 38- **Woimant, P. Chaine**
La maladie de Wilson
Revue de neurologie volume 162, n° 6-7 juin 2006, 773-781
- 39- **Nadia LAROUCI, Jean François MOSNIER**
La stéatopathie non alcoolique
Gastroenterol Clin Biol ; 26 ; 2002 ; 475-479
- 40- **Arianne Mallat**
Hépatites médicamenteuses : diagnostic et prise en charge
Gastroenterol Clin Biol 1999, 23, 906-914

- 41- **Michel Biour, Chaker Ben Salem**
Hépatotoxicité des médicaments
Gastroenterol Clin Biol, 2004, 28, 720-759
- 42- **Laurent PEYRIN- BARRAUD**
Hépatotoxicité de la phytothérapie : données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause
Gastroenterol Clin Biol 2004, 28, 540-550
- 43- **I.Chemin, P. Merle, R. Parana**
Hépatites d'étiologie inconnue
EMC 7-015-B-59 2004
- 44- **Anurag Maheshwari, Paul J. Thuluvath**
Cryogenic cirrhosis and NAFLD : are they related ?
American journal of Gastroenterology 2006 ; 101 ; 664-668
- 45- **JC Duclos-Vallée, C Johanet**
Réévaluation anatomo-clinique, immunologique et virologique des cirrhoses d'origine indéterminée dans la série de patients transplantés à l'hôpital Paul BROUSSE depuis 1987
Gastroenterol Clin Biol 2001, 25
- 46- **Giovanna Fattovich, Maurizio Pantalena**
Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis : A cohort study of 297 patients
The American Journal of Gastroenterology, volume 97, n° 11, 2002
- 47- **De Bac C, Clementi C, Duca F**
Liver cirrhosis : epidemiological aspects in Italy
Res Virol 1997 Mar- Avr ; 148 (2) ; 139-42
- 48- **Pierre Deltenre, Philippe Mathurin**
Principes de prise en charge des complications des malades cirrhotiques
Revue du praticien, volume 55, 2005
- 49- **Alexandre Pariente**
Décompensation ascitique
Gastroenterol Clin Biol, volume 30, n° 6-7, 2006
- 50- **Giovanna Fattovich, Tommaso Stroffolini**
Hepatocellular carcinoma in cirrhosis ; incidence and risk factors
Gastroenterology 2004 ; 127 : S35-S50

- 51- **Olivier ROSMORDUC, Patricia PATERLINI**
Virus des hépatites et carcinome hépatocellulaire
Gastroenterol Clin Biol, 1999 ; 23, 363-375
- 52- **L Benvegna, F Noventa**
Evidence for an association between the etiology of cirrhosis and pattern of hepatocellular carcinoma development
Gut 2001 ; 48 : 110-115
- 53- **F Degos, C Christidis, N Ganne-Carrie**
Hepatitis C virus cirrhosis : time of occurrence of hepatocellular carcinoma and Death
Gut 2000 ; 47 : 131-136
- 54- **A Gervais, E Kimmoun, P Rufat**
Hepatocellular carcinoma occurs earlier in the evolution of HVC cirrhosis in other Etiology
Gastroenterol Clin Biol 2000
- 55- **Conférence de consensus**
Complications de l'hypertension portale chez l'adulte
Rev Mal Resp 2004 ; 21 : 644-51
- 56- **Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al**
Peginterferon alpha2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection
N Engl J Med 2002 ; 347 : 975-82
- 57- **Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR et al**
Peginterferon alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose.
Ann Intern Med 2004 ; 140 : 346-55
- 58- **Laurent CASTERA, Dominique ROULOT, Jean Claude TRINCHET**
Faut-il traiter par les anti-viraux les malades atteints de cirrhose virale C ?
Gastroenterol Clin Biol 2001 ; 25 : 509-513
- 59- **SOLKO W, SCHALEM, Giovanna FITTOVICH**
Therapy of hepatitis C : patients with cirrhosis
Hepatology volume 26, n° 3, suppl 1, 1997

- 60- **Vdi Martino L Cavallaro**
Le traitement antiviral diminue-t-il la mortalité des patients atteints de cirrhose virale C ? Résultat du suivi d'une cohorte de 445 patients
Gastroenterol Clin Biol, volume 25, n° 6-7, aout 2001
- 61- **J Martienez, CD christines**
Lamivudine et cirrhose virale B
Gastroenterol Clin et Biol, volume 26, n° 5 : 492-500, mai 2002
- 62- **X Bonno, O Moutie, A Benomar, S Aidi**
La maladie de Wilson : Etude clinique, thérapeutique et évolutive de 21 cas
Rev Med Interne 2002 ; 23 : 419-31
- 63- **Glies POMIER-LAYRARGUES**
Traitement de l'ascite réfractaire
Gastroenterol Clin Biol 2004 ; 28 : B266-B269
- 64- **Deltenre P, Mathurin P, Dharancy S et al**
Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites : A meta-
Analysis
Liver Int 2005 ; 25 : 349-56
- 65- **Aurélié PLESSIER**
Evaluation et prise en charge non spécifique de l'hémorragie digestive par rupture de varices oesophagiennes
Gastroenterol Clin Biol 2004; 28: B9-B14
- 66- **R. DE FRANCHIS**
Quand et comment évaluer le risque d'une première hémorragie digestive ?
Gastroenterol Clin Biol 2004; 28: B203-B207
- 67- **Christophe BUREAU**
Comment prévenir une première hémorragie ?
Gastroenterol Clin Biol 2004; 28: B44-B52
- 68- **Michel BEAUGRAND**
Dépistage du carcinome hépatocellulaire sur cirrhose
Gastroenterol Clin Biol 2000; 24: B92-B94

- 69- **Nathalie Ganne-Carrie, Djamila Mohanad**
Diagnostic et traitement du carcinome hépatocellulaire chez les malades atteints de cirrhose
Gastroenterol Clin Biol 2002, 26 : 73-77
- 70- **A.ADA, M.DJIBRILLOU, I. SOLY**
Interet du dosage de l'alpha-foeto-proteine plasmatique
Médecine d'Afrique noire 1998, 45 (7)