

Quand l'hépatite se complique... prise en charge de la cirrhose

Hélène Castel et Gilles Pomier Layrargues

Votre patient, M. Alonso Bistro, 67 ans, a été diagnostiqué porteur inactif du virus de l'hépatite B (VHB) il y a vingt ans en consultation externe d'un centre tertiaire où vous l'aviez envoyé pour faire le point à la suite d'un résultat positif au dosage de l'AgHBs. Depuis, vous l'avez suivi une fois par an pour la surveillance de ses tests hépatiques jusqu'à il y a huit ans, où vous avez commencé à le voir plus fréquemment pour la prise en charge d'un diabète de type 2 et d'une hypertension artérielle.

À son dernier rendez-vous, il avait une charge virale du VHB de 1580 UI/ml, des taux d'ALT normaux, mais ses taux d'AST dépassaient de 1,5 fois la limite supérieure de la normale et ses taux de GGT étaient deux fois plus élevés que la normale. Rien d'étonnant, pensez-vous, puisqu'il aime bien la cuisine de sa femme et qu'il l'arrose de vin italien à chaque repas. D'ailleurs, il a encore pris du poids, et son diabète est mal maîtrisé. Vous vous demandez où en est son foie ?

Comment évaluer l'évolution de la fibrose ?

Le pronostic du portage inactif du VHB est habituellement très bon¹ et les études de suivi à long terme ont montré que la maladie demeurait le plus souvent inactive. Cependant, le degré de fibrose est un paramètre important qu'il ne faut pas méconnaître, car la mise en évidence d'une cirrhose modifie le pronostic et la prise en charge du patient (dépistage des complications).

La D^{re} Hélène Castel, hépatologue, exerce au service d'hépatologie de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM et est professeure adjointe de clinique à l'Université de Montréal. Le D^r Gilles Pomier Layrargues est professeur titulaire à l'Université de Montréal et membre du Service d'hépatologie et de transplantation de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM.

Les cofacteurs de fibrose : les associations dangereuses

Certains facteurs sont susceptibles d'accélérer la progression de la fibrose chez les personnes atteintes d'une hépatite virale chronique. Parmi eux, la consommation chronique d'alcool joue un rôle important. L'effet nuisible de l'alcool sur le foie en présence du VHB a été confirmé par une étude cas-témoin italienne : le risque attribuable à l'association consommation chronique d'alcool (> 50 g/j) et portage chronique du VHB était de 70 %, contre 67,9 % pour l'alcool et 4,4 % pour le VHB seul². De façon générale, l'obésité et le diabète constituent aussi des facteurs de risque importants de cirrhose^{3,4}. Par ailleurs, l'âge est un élément qui influe sur le risque de cirrhose, surtout après 60 ans, tout comme la co-infection par le virus de l'hépatite C (VHC) ou le VIH et le fait d'être de sexe masculin⁵.

Certains facteurs sont susceptibles d'accélérer la progression de la fibrose chez les personnes atteintes d'une hépatite virale chronique. Parmi eux, la consommation chronique d'alcool joue un rôle important.

Repère

Encadré 1

Fibrose selon le score Métavir (stade)⁹

- F0 = Absence de fibrose
- F1 = Fibrose portale sans septum
- F2 = Fibrose portale et quelques septums
- F3 = Fibrose septale sans cirrhose
- F4 = Cirrhose

La biopsie hépatique et le FibroScan

La biopsie hépatique est encore aujourd'hui l'examen de référence pour évaluer la fibrose et la quantifier. Elle a également l'avantage de détecter les lésions associées (degré d'activité nécro-inflammatoire, stéatose). Toutefois, il s'agit d'un examen effractif, dont la morbidité a été évaluée à 0,5 % dans une étude prospective récente⁶, et qui ne peut être répété facilement. Elle comporte, en outre, un taux de faux négatifs voisin de 24 % pour la cirrhose, principalement en raison d'erreurs d'échantillonnage⁷. Le caractère vulnérant de la biopsie, son coût et son accès limité sont autant d'arguments qui ont favorisé la mise au point de méthodes non effractives de dépistage de la fibrose.

Parmi elles, le FibroScan est la plus répandue. Il repose sur une technique d'élastographie impulsionnelle. Ainsi, l'appareil produit une onde de choc de faible amplitude qui se propage à travers le parenchyme hépatique et permet d'en estimer l'élasticité (plus le foie est dur, plus la vitesse de propagation sera grande). Les résultats sont exprimés en kilopascals (de 2,5 kPa à 75 kPa), les valeurs normales se situant autour de 5 kPa⁸. Le FibroScan a de multiples avantages : volume hépatique exploré plus élevé qu'avec la biopsie, examen rapide et indolore et résultats immédiats. Il permet de confirmer la cirrhose lorsque le résultat du test est supérieur au seuil définissant la fibrose F4 selon le score Métavir (ce seuil varie en fonction du type d'hépatopathie) (encadré 1)⁹. Sa performance diagnostique est comparable à celle de la biopsie hépatique. Il peut surestimer la fibrose en cas d'hépatite aiguë et être impossible à utiliser en cas d'obésité.

Les marqueurs non effractifs de fibrose

D'autres marqueurs non effractifs font appel à des scores ou à des marqueurs sanguins, mais ils sont moins utilisés au Québec. Les plus connus sont le Fibrotest (formule mathématique brevetée, combinant l'âge, le sexe et cinq tests sériques), l'indice de Forns (âge, GGT, cholestérol et plaquettes) et les scores APRI¹⁰ et FIB4¹¹. Le score APRI est facile à utiliser, mais il est surtout utile pour repérer l'absence de cirrhose (résultat inférieur à 1) et a une valeur prédictive négative de 91 %. Il s'agit du rapport des taux d'ALT (exprimés en « nombre de fois de la normale supérieure ») \times 100/plaquettes ($10^9/l$). Sa performance diagnostique reste limitée¹⁰.

Il faut cependant garder en mémoire que toutes ces méthodes d'évaluation non effractives de la fibrose ont des performances diagnostiques imparfaites (faux négatifs, faux positifs) et que leur usage ne se conçoit que dans une évaluation globale des paramètres cliniques et paracliniques du patient, si possible associés entre eux (tableau I)^{10,11}.

Comment dépister le cancer du foie ?

M. Bistro a une cirrhose, mais n'a pas de varices œsophagiennes. L'échographie a mis en évidence un foie dysmorphique sans ascite ni nodule douteux. Vous lui recommandez d'arrêter de boire et de perdre du poids. À son prochain rendez-vous en hépatologie dans deux ans, il passera une autre œsophago-gastro-duodéoscopie. D'ici là, vous assurez le suivi de ses diverses affections.

Lors de sa visite en hépatologie, on lui a parlé de dépistage du cancer du foie. Il n'en voit pas l'intérêt, car il a arrêté de boire. Il vous demande ce que vous en pensez.

Le risque de carcinome hépatocellulaire

En cas de cirrhose, le risque de carcinome hépatocellulaire est important, soit de 2 % à 5 % par année¹². Le virus de l'hépatite B est quant à lui un agent carcinogène important, avec une incidence cumulée après 5 ans de 10 % à 15 % chez les patients ayant une cirrhose compensée¹³. Chez les buveurs excessifs, ce risque lié à l'alcool dépend de la quantité d'alcool consommée et augmente à partir de 40 g à 60 g d'alcool par jour (soit environ de 4 à 6 verres de 10 cl de

En cas de cirrhose, le risque de carcinome hépatocellulaire est important, soit de 2 % à 5 % par année.

Repère

Tableau 1**Outils de dépistage non effractif de la fibrose utiles dans la pratique de tous les jours^{10,11}****Permettant d'exclure la fibrose importante**

Test	Formule	Interprétation
APRI ¹⁰	$(AST \text{ [UI/valeur normale des AST]} \times 100) / \text{plaquettes} (10^9/l)$	Un score < 1 classe les patients comme non cirrhotiques avec une valeur prédictive négative de 91 %.
FIB-4 ¹¹	$(\text{âge} \times AST) / (\text{plaquettes} \times ALT)$	Un score $\leq 1,45$ garantit une fibrose minimale à 90 % tandis qu'un score $\geq 3,25$ garantit une cirrhose à 97 %.

Permettant de dépister la fibrose importante

Test	Fréquence
FibroScan	Tous les trois à cinq ans en l'absence de fibrose ou si la fibrose est légère, tous les deux ans si la fibrose est de modérée à grave (faire revoir par le spécialiste si fibrose $\geq F2^*$).

* F2 : fibrose portale avec quelques septums fibreux.

vin rouge à 13,5 % ou de 4 à 6 verres de 3 cl à 40 % d'alcool comme le gin). En ce qui concerne l'association VHB et alcool, le risque relatif de carcinome hépatocellulaire chez les patients consommant plus de 60 g d'alcool par jour et dont le dosage de l'AgHBs est positif double quasiment, passant de 22 à 48¹⁴. C'est pourquoi ce type de carcinome survient environ dix ans plus tôt en cas de consommation chronique d'alcool chez les porteurs du VHB. D'autres facteurs augmentent ce risque de façon considérable, tels que l'infection par le VHC, l'âge (plus de 55 ans), le sexe masculin, l'obésité et le diabète¹².

Le dépistage du carcinome hépatocellulaire

Le dépistage du carcinome hépatocellulaire est recommandé chez tout patient cirrhotique, quelle que soit la cause de la cirrhose¹². Il l'est aussi chez certains patients atteints d'hépatite virale chronique sans cirrhose en raison d'un risque accru (*encadré 2*)¹², tandis que son avantage est incertain chez d'autres groupes de patients (hépatite C avec fibrose précirrhotique, porteurs chroniques du VHB de moins de 40 ans sans cirrhose), pour lesquels il n'y a pas de recommandations¹². L'objectif du dépistage est de permettre la détection à un stade précoce d'un cancer pouvant faire l'objet d'un traitement curatif (résection, transplantation). À cette fin, la périodicité recommandée est actuellement de six mois. Le dépistage repose sur l'échographie abdominale, couplée au dosage san-

Encadré 2

Porteurs de l'AgHBs non cirrhotiques chez qui le dépistage du carcinome hépatocellulaire est recommandé¹²

- Hommes asiatiques > 40 ans
- Femmes asiatiques > 50
- Patients ayant des antécédents familiaux de carcinome hépatocellulaire (à l'âge adulte)
- Patients de race noire (à l'âge adulte)

guin de l'alphafoetoprotéine (AFP). Malgré son faible coût et son innocuité, l'échographie a des limites (mauvaise détection des cancers infiltrants, mauvaise échogénicité du patient). Sa sensibilité est de 80 % pour les nodules de 3 cm et plus¹⁵. Quant à l'AFP, son intérêt est moindre, car sa sensibilité n'est que de 60 % au seuil de 10 ng/ml. Elle ne doit donc pas être utilisée seule pour le dépistage¹⁶. Cependant, certains cancers infiltrants peuvent avoir un taux élevé d'alphafoetoprotéine alors qu'ils sont difficilement identifiables à l'échographie. Concernant sa spécificité, il faut noter qu'en cas d'hépatite C, le taux d'alphafoetoprotéine est souvent supérieur à la normale en l'absence d'un carcinome hépatocellulaire. Si aucune lésion n'est identifiée en imagerie (tomodensitométrie abdominale, résonance magnétique), c'est la cinétique de l'AFP qui est alors utile. Ce marqueur peut aussi être élevé dans d'autres cancers (estomac ou testicule, notamment) ou dans certaines hépatites

Tableau II

Suivi du patient cirrhotique¹⁷⁻¹⁹

Surveillance de l'hépatite virale

- ⊕ ALT
- ⊕ Tests virologiques selon des recommandations spécifiques

Surveillance de la fonction hépatique

- ⊕ Bilirubine, RIN, albumine..... Tous les 6 mois

Dépistage du carcinome hépatocellulaire

- ⊕ AFP..... Tous les 6 mois
- ⊕ Échographie abdominale Tous les 6 mois

Dépistage des varices œsophagiennes

- ⊕ Œsophago-gastro-duodénoscopie..... Tous les 2 ans en l'absence de varices, tous les ans si les varices sont petites

Prévention des complications

- ⊕ Vaccin antigrippal Chaque année
- ⊕ Vaccin antipneumococcique 1 dose de rappel optionnelle après 5 ans
- ⊕ Vaccin contre le VHA-VHB Si la personne n'est pas immunisée

aiguës (tableau II)¹⁷⁻¹⁹. Si le plus récent guide de pratique de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ne recommande pas l'utilisation de ce marqueur dans le dépistage du carcinome hépatocellulaire¹¹, la plupart des cliniciens continuent à mesurer le taux d'alphafoetoprotéine en association avec l'échographie tous les six mois en raison du faible coût de ce test et de son intérêt éventuel lorsque l'échographie est sous-optimale.

Quels médicaments prescrire avec discernement ?

Avec ses soucis de santé, M. Bistro a du mal à trouver le sommeil. Il aimerait que vous lui donniez « une pilule pour dormir » et « une pilule pour le mal de dos qui ne soit pas mauvaise pour son foie ». En effet, il souffre d'arthrose lombaire et prend occasionnellement des AINS, mais on lui a conseillé d'arrêter.

Même lorsque la fonction hépatique est préservée, il convient d'être prudent lors de la prescription de médicaments à un patient atteint de cirrhose. En effet, le métabolisme hépatique des médicaments est alors modifié, que ce soit la biotransformation en un métabolite fonctionnel ou l'association à un composé endogène favorisant l'élimination rénale du métabolite. En cas de cirrhose, la masse des hépatocytes est réduite, diminuant la biotransformation des médicaments et l'effet de premier passage hépatique également (faible débit portal, voies de dérivation portosystémiques), ce qui aboutit à une diminution de la clairance hépatique de certains médicaments. De nombreux autres facteurs contribuent à modifier le métabolisme (augmentation du volume de distribution par la rétention hydrosodée, vasodilatation splanchnique, hypoalbuminémie). On estime ainsi que chez les patients appartenant au stade B de la classification de Child-Pugh, le métabolisme hépatique est réduit de 30 % (tableau III)²⁰.

Il faut savoir que la toxicité extrahépatique de certains médicaments peut être accrue en cas de cirrhose. Les benzodiazépines, dont la demi-vie est augmentée en cas de cirrhose, exposent au risque d'encéphalopathie hépatique. On en limitera donc au maximum la prescription, en choisissant, au besoin, des composés conjugués (oxazépam, lorazépam) et en utilisant la plus faible posologie possible. Bien sûr, tout trouble du sommeil récent chez le patient cirrhotique doit faire penser à une éventuelle encéphalopathie hépatique. Quant aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, ils inhibent la cyclo-oxygénase et donc la synthèse de prostaglandines, qui joue un rôle important dans le maintien de la filtration glomérulaire en cas de cirrhose. Ils peuvent donc conduire à une insuffisance rénale aiguë et c'est pourquoi ils sont à éviter. Ils sont absolument contre-indiqués en cas de cirrhose de stade B ou C de la classification de Child-Pugh, tout comme les aminosides.

Lorsque des analgésiques sont nécessaires, on privilégie les petites doses d'acétaminophène (maximum de 2 g par jour), voire de codéine (30 mg, de 2 à 3 fois par jour) ou encore de morphine, en avertissant le pa-

On estime que chez les patients appartenant au stade B de la classification de Child-Pugh, le métabolisme hépatique est réduit de 30 %.

Repère

Tableau III**Classification de Child-Pugh²⁰**

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	Grade I-II	Grade III-IV
Ascite	Absente	Minime ou traitée	Modérée ou tendue
Bilirubine totale (mmol/l)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	De 28 à 35	< 28
RIN	< 1,7	De 1,7 à 2,2	> 2,2

Score total : 5-6 points = Stade A ; 7-9 points = Stade B ; 10-15 points = Stade C

tient et l'entourage des risques d'encéphalopathie associés aux deux derniers.

Par ailleurs, il convient d'éviter autant que possible les médicaments hépatotoxiques potentiels, notamment les produits de phytothérapie, en raison des conséquences d'une hépatite médicamenteuse sur le foie d'un patient cirrhotique. Chez ce dernier, certains mécanismes de protection contre les métabolites réactifs des médicaments sont modifiés. C'est le cas, par exemple, des mécanismes de protection faisant intervenir le glutathion intracellulaire, comme l'acétaminophène, pour lequel d'autres facteurs (consommation d'alcool, dénutrition) peuvent encore accroître la toxicité du métabolite (baisse des réserves de glutathion, induction du cytochrome P450).

LES HÉPATITES VIRALES chroniques sont des causes fréquentes de cirrhose, affection engageant le pronostic vital qu'il ne faut pas méconnaître. Même quand le pronostic initial de l'hépatite virale est relativement bénin (portage inactif du VHB), il faut connaître les autres facteurs de risque susceptibles d'accélérer l'évolution de la fibrose pour la dépister efficacement. En cas de cirrhose, ces patients ont un risque considérable de carcinome hépatocellulaire qui doit faire l'objet d'un dépistage.

Le suivi des patients atteints d'hépatite virale chronique est donc un défi à long terme, avec un mot d'ordre : la surveillance des complications. 📞

Date de réception : le 1^{er} octobre 2011

Date d'acceptation : le 18 novembre 2011

La D^{re} Hélène Castel n'a déclaré aucun intérêt conflictuel. Le D^r Gilles Pomier Layrargues a déclaré recevoir des subventions de recherche de Bristol-Myers Squibb Canada depuis 2008 et en avoir obtenu de Echosens de 2008 à 2011.

Bibliographie

- Manno N, Camma C, Schepis F et coll. Natural history of chronic HBV carriers in Northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004; 127 (3) : 756-63.
- Corrao G, Zambon A, Torchio et coll. Attributable risk for symptomatic liver cirrhosis in Italy. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *J Hepatol* 1998; 28 (4) : 608-14.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP et coll. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30 (6) : 1356-62.
- Lee IC, Huang YH, Chan CC et coll. Impact of body mass index and viral load on liver histology in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Clin Nutr* 2011; 30 (5) : 647-52.
- Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P et coll. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol* 2005; 42 (6) : 799-805.
- Cadranel JF, Rufat P, Degos F. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL). Practices of liver biopsy in France: results of prospective nationwide survey. *Hepatology* 2000; 32 (3) : 477-81.
- Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134 (6) : 1670-81.
- Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48 (5) : 835-47.
- Kaplan MM, Bonis PAL. Histologic scoring systems for chronic liver disease. *UpToDate* Version 19.3. Janvier 2012. Site Internet : www.uptodate.com/contents/histologic-scoring-systems-for-chronic-liver-disease?source=search_result&search=metavir+score&selectedTitle=1%7E1#H4 (Date de consultation : le 23 janvier 2012).
- Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ et coll. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38 (2) : 518-26.
- Vallet-Pichard A, Mallet V, Pol S. FIB-4: a simple, inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV-infected patients. *Hepatology* 2006; 44 (3) : 769-70.
- Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. AASLD Practice Guideline. Site Internet : www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/HCCUpdate2010.pdf (Date de consultation : le 7 décembre 2011).
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I et coll. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 suppl. 1) : S35-S50.

Summary

When hepatitis gets complicated: dealing with cirrhosis.

Prognosis of chronic viral hepatitis is conditioned by cirrhosis. Risk factors, such as chronic alcohol abuse, obesity, diabetes, age, coinfection with HIV and male gender contribute to the acceleration of fibrosis.

While liver biopsy is still the exam of choice to diagnose cirrhosis, new non invasive methods such as FibroScan have been developed to quantify the degree of fibrosis.

Risk of hepatocellular carcinoma being important – 2% to 5% each year –, screening is recommended among cirrhotic patients and some non cirrhotic HBV carriers, in order to detect cancer at an early stage when it is amenable to curative treatment.

Taking charge of patients with chronic viral hepatitis at a cirrhotic stage is a challenge; the focus should be aimed towards detecting possible complications, prevention of infections (vaccination) and avoiding drug toxicity.

14. Donato F, Tagger A, Gelatti U et coll. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002 ; 155 (4) : 323-31.
15. Bolondi L, Sofia S, Siringo S. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001 ; 48 (2) : 251-9.
16. Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999 ; 13 (4) : 623-35.
17. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. AASLD Practice Guideline. Site Internet : www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/HCCUpdate2010.pdf (Date de consultation : le 23 janvier 2012)
18. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND et coll. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2007 ; 46 (3) : 922-38.
19. Bonis PAL, Chopra S. Patient information: cirrhosis. *UpToDate* Version 19.3. Janvier 2012. Site Internet : www.uptodate.com/contents/patient-information-cirrhosis#H11 (Date de consultation : le 23 janvier 2012).
20. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL et coll. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973 ; 60 (8) : 646-9.