

ACADEMIE D'ORLEANS-TOURS

UNIVERSITE DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe Maupas »

4 Juin 2020

N° 15

THESE D'EXERCICE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

SCHULER Emmanuelle, née le 17 Septembre 1995 à Chambray les Tours

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 4 JUIN 2020

*Prise en charge pharmacologique des complications de la cirrhose,
conseils à l'officine et adaptations posologiques en cas d'insuffisance
hépato-cellulaire*

JURY

Président : Mme DEBIERRE-GROCKIEGO Françoise, maître de conférences - HDR, faculté de pharmacie Philippe Maupas, Tours

Membres :

M RAAS Didier, docteur en pharmacie, titulaire pharmacie des Bas Clos, Loches

M POURRAT Xavier, docteur en pharmacie, pharmacien hospitalier, CHRU Trousseau

Mme MOISSONNIER Marie, docteur en pharmacie, pharmacie Geray, Perrusson

ANNEE : 2019 - 2020

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

17 PROFESSEURS

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAudeau	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

2 PROFESSEURS EMERITES

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

38 MAITRES DE CONFERENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
UDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON	Sylvie	INSERM
--------	--------	--------

2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 AHU

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

4 ATER

BILLET	Kevin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DRIOUCH	Abderrazzak	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LAKHRIF	Zineb	FORMATIONS BIO3 INSTITUTE
VERGES	Valentin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 4 Juin 2020

L'étudiant

Mlle SCHULER Emmanuelle

Le Doyen de la Faculté

Mme Véronique Maupoil

Remerciements

Aux membres du Jury,

A Mme Françoise DEBIERRE-GROCKIEGO, maitre de conférences à la faculté de Pharmacie Philippe Maupas, de présider cette thèse et de votre grande disponibilité. Veuillez trouver l'expression de ma sincère reconnaissance.

A M Didier RAAS, docteur en Pharmacie à Loches, d'avoir dirigé cette thèse et d'y apporter tout votre savoir. Merci également pour l'opportunité que vous me donnez de travailler au sein de votre équipe et d'améliorer chaque jour mes connaissances. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

A M Xavier POURRAT, pharmacien hospitalier au CHRU de Tours, de juger cette thèse qui finalement a pu être écrite grâce au stage au sein de vos services hospitaliers. Cette 5^{ème} année à vos côtés m'a apporté énormément de connaissances, que ce soit sur le fonctionnement hospitalier mais aussi sur la spécificité de chaque service ; l'orthopédie avec les anticoagulants pour les chirurgies du membre inférieur, l'hépatologie où cette thèse prend vie, la transplantation hépatique où j'ai pu, grâce à vous, participer activement à l'éducation thérapeutique des patients transplantés ... et j'en oublie. Vous avez toute ma gratitude.

A Mme Marie MOISSONNIER, docteur en Pharmacie à Perrusson, pour ces merveilleuses années à travailler à tes côtés et pour ton amour pour la pharmacologie que tu as su me transmettre. Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse.

A ma famille,

A mon chéri pour ta patience à travers ces longues années d'études, du lycée en passant par les deux années de PACES puis la pharmacie. Merci d'avoir toujours été là et je vous souhaite une longue vie heureuse ensemble.

A mes parents pour avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenu pendant plus de 20 ans. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

A ma sœur pour ton courage, pour tout ce que nous avons partagé et ce que nous partagerons encore. Sache que je suis fière de ton parcours et de ton évolution.

A mes grands-parents pour leur soutien sans faille.

A mes tantes, oncles et cousins, cousines pour leurs nombreuses pensées pendant mes études.

A ma belle-famille, Maud et Jean, Franck et Sonia, Max et Anne-So, puis Jules, Maëlys, Noémie et Louise, de m'avoir vu évoluer pendant ces nombreuses années. Promis nous serons maintenant un peu plus disponibles pour vous retrouver.

A mes ami(e)s,

A Margot pour ton amitié sans faille, que ce soit au début pour notre passion commune jusqu'à aujourd'hui et encore bien plus je l'espère.

A mes amis de la fac, Cindy, Cass, Amandine, Guillaume, Thomas, Charlotte pour avoir fait passer ces années de faculté dans la bonne humeur. Je vous souhaite de devenir de supers pharmaciens.

A mes collègues,

De la pharmacie du marché aux fleurs pour commencer, merci à Frédéric et Valérie de m'avoir permis de me mettre au comptoir dès la 3^{ème} année. C'est comme cela que l'on apprend le mieux. Merci ensuite à Maud, Marie, Déborah, Lydie, Nathalie, Mégane pour notre superbe entente, nos longues discussions et tout ce que vous m'avez appris également.

De la pharmacie des Bas Clos ensuite, aux titulaires Didier RAAS, Audrey et Baptiste PICHEREAU pour m'avoir accueilli dans votre équipe. Votre pharmacie reflète tout ce que j'ai imaginé de positif dans l'officine, travailler avec vous est réellement enrichissant.

Merci aussi à toute l'équipe, Sylvie, Christelle, Catherine, Julie, Véronique, Catherine, Marine, Maurane, Fabienne, Dominique, Mélanie pour la bonne humeur qui vous anime chaque jour, pour m'avoir intégré dans votre équipe aussi facilement et pour le courage dont vous faites face durant cette période de pandémie.

A mes chevaux, Horsain, Neptune, Milord, Galion, d'être mon oxygène en dehors de mes études.

Table des matières

Liste des abréviations.....	9
Introduction.....	11
I) La physiologie hépatique.....	12
1) Anatomie.....	12
2) Vascularisation.....	13
3) Cellules.....	14
4) Fonctions du foie.....	15
A) Métabolisme énergétique.....	15
B) Métabolisme des déchets organiques, des xénobiotiques.....	16
C) Autres fonctions.....	17
II) Les cirrhoses.....	18
1) Physiopathologie.....	18
2) Etiologies.....	18
A) Cirrhose alcoolique.....	19
B) Hépatites virales (VHB et VHC).....	19
C) Cirrhose NASH.....	19
D) Autres étiologies.....	20
3) Diagnostic.....	20
A) Clinique.....	21
B) Biologique.....	22
C) Evaluation de la sévérité de la cirrhose.....	23
4) Suivi après diagnostic.....	24
III) Prise en charge pharmacologique des principales complications de l'état cirrhotique.....	26
1) La prise en charge de la cause.....	26
A) Cirrhose OH.....	26
B) Cirrhose NASH.....	28
C) Hépatites virales.....	30
2) Prise en charge des complications d'une cirrhose.....	30
A) Hypertension portale.....	30
B) Décompensation œdémato-ascitique (DOA).....	33
C) Ictère.....	35
D) Encéphalopathie hépatique.....	36
E) Varices œsophagiennes (VO).....	38

F)	Syndrome hépatorénal (SHR).....	40
G)	Hépatite alcoolique aigue (HAA).....	41
H)	Carcinome hépato-cellulaire (CHC).....	41
3)	Ordonnances type de patients ayant une cirrhose.....	42
IV)	Conseils à l'officine et adaptations posologiques.....	44
1)	Conseil officinal.....	44
A)	Mesures hygiéno-diététiques.....	44
B)	Alimentation.....	44
C)	Phytothérapie et aromathérapie.....	45
2)	Les principales adaptations posologiques à repérer.....	49
A)	Antibiotiques, antiviraux, antifongiques.....	51
B)	Antalgiques.....	52
C)	Diabétologie.....	53
D)	Sphère cardio-vasculaire.....	53
E)	Système nerveux central.....	53
3)	Mise en place d'une fiche d'information pour les pharmaciens d'officine.....	54
	Conclusion.....	56
	Annexes.....	57
	59
	Liste des figures.....	63
	Liste des tableaux.....	65
	Bibliographie.....	66

Liste des abréviations.

AFP = alpha-fœto-protéine.
AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien.
ALAT = alanine aminotransférase.
AMM = autorisation de mise sur le marché.
ASAT = aspartate-amino-transférase.
CHC = carcinome hépatocellulaire.
CHRU = centre hospitalier régional universitaire.
Cirrhose OH = cirrhose alcoolique (OH provenant du groupement hydroxyle des alcools)
CRP = protéine C réactive.
CT = chémotype.
CYP450 = cytochrome P450.
DCI = dénomination commune internationale.
FR-X = farnesoid X receptor.
GABA = acide γ-aminobutyrique.
GGT ou γ-GT = gamma glutamyl-transpeptidase.
GLP-1 = glucagon-like peptide-1.
HAA = hépatite alcoolique aigüe.
HAS = haute autorité de santé.
HDL-Ct = high density lipoprotein cholesterol.
IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion.
IH = insuffisance hépatique.
ILA = infection de liquide d'ascite.
IMC = indice de masse corporelle.
IR = insuffisance rénale.
IRM = imagerie par résonnance magnétique.
IV = intraveineuse.
LDL-C = lipoprotéine de faible densité.
MELD = model for end-stage liver disease.
mmHg = millimètre de mercure.
NASH = non-alcoholic statohepatitis (stéatohépatite non alcoolique).
NFS = numération formule sanguine.
OMS = organisation mondiale de la santé.
PAL = phosphatase alcaline.
PBH = ponction-biopsie hépatique.
PNN = polynucléaire neutrophile.
PSE = pousse-seringue électrique.
RCP = résumé des caractéristiques produits.
SHR = syndrome hépatorénal.
SMR = service médical rendu.
TCA = temps de céphaline activé.
TDM = tomodensitométrie.
TH = transplantation hépatique.

TIPS = transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

TP ou TQ = temps de prothrombine ou temps de Quick.

VGM = volume globulaire moyen.

VHA = virus de l'hépatite A.

VHB = virus de l'hépatite B.

VHC = virus de l'hépatite C.

VHD = virus de l'hépatite Delta.

VIH = virus de l'immunodéficience humaine.

VO = varices œsophagiennes.

Introduction.

Chaque spécialité en médecine possède ses propres spécificités, subtilités et prises en charge.

Le monde hospitalier se retrouve parfois à mille lieux de la ville rendant toujours plus complexe le parcours de soin pour les patients.

Une meilleure connaissance des pathologies spécifiques et de leurs modalités de prises en charge permet une meilleure continuité dans les soins des patients.

Les cirrhoses et l'insuffisance hépatocellulaire sont encore trop peu connues dans le monde officinal conduisant à une « perte de chance » dans le suivi de ces patients.

Le pharmacien a toute sa place pour accompagner ces patients dans l'évolution de leur maladie, afin de prodiguer conseils, suivi mensuel lors des délivrances et même analyse de bilans biologiques lorsque ceux-ci sont présentés au comptoir.

Cette thèse a pour but d'apporter la connaissance de la prise en charge pharmacologique d'une cirrhose auprès des pharmaciens de ville, et de les aider dans l'orientation de leur conseil.

Dans un premier temps seront détaillées la physiologie du foie puis la physiopathologie de la cirrhose.

Dans un second temps nous verrons les différentes complications que peut présenter un patient atteint de cirrhose et les traitements pharmacologiques associés.

Et pour finir, la dernière partie se penche sur le conseil officinal, les contre-indications, les adaptations posologiques à repérer, donc le rôle clé du pharmacien dans cette prise en charge.

I) La physiologie hépatique.

1) Anatomie.

Le foie appartient au système digestif, il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen où il est partiellement protégé par les côtes.

Cet organe est recouvert de péritoine sauf à sa partie supérieure, où le ligament coronaire le relie à la face inférieure du diaphragme.

Au niveau de la face inférieure du foie est localisée la vésicule biliaire qui a pour fonction de stocker la bile.

Le foie est divisé en 2 lobes (figure 1) :

- Le lobe hépatique droit, le plus volumineux car il représente globalement les 2/3 de l'organe.
- Le lobe hépatique gauche.

Cette segmentation anatomique résulte du passage entre ces 2 lobes du ligament falciforme et du ligament rond (qui est un résidu de la veine ombilicale).

Sont également décrits les lobes carré et caudé dans certains ouvrages.(1)

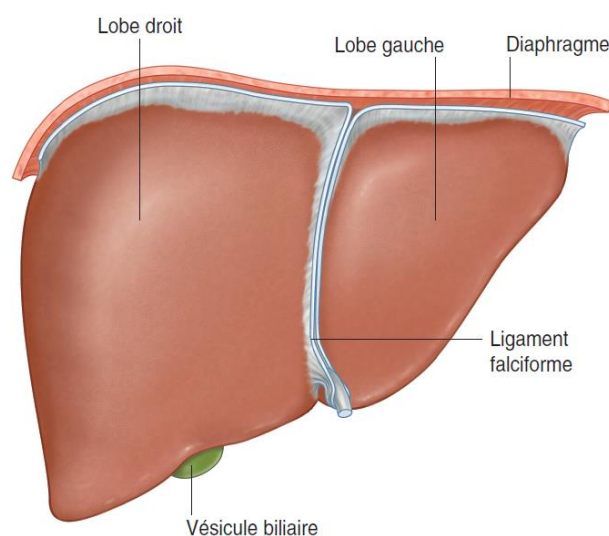


FIGURE 1 – ANATOMIE HEPATIQUE

Source : Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake. Elsevier Masson 2 édition, 2011. Figure 4.94

Ces lobes sont divisés en 8 segments au total, les segments I à IV pour le lobe gauche, et les segments V à VIII pour le lobe droit. Cette subdivision est due à la vascularisation du foie et est délimitée par du tissu conjonctif.

2) Vascularisation.

Le foie est l'organe le plus vascularisé avec 1,5 L de sang le traversant toutes les minutes.(1)

Ceci s'explique par ses fonctions métaboliques importantes.

Le foie est constitué d'un hile, où passe la veine porte et l'artère hépatique, les canaux biliaires gauche et droit (figure 2).

Les apports en oxygène se font via l'artère hépatique (30 % de l'apport sanguin du foie). Cette artère présente des différences anatomiques et peut être composée d'une à trois branches (figure 2).

- Artère hépatique moyenne naissant du tronc coélique, la plus régulièrement retrouvée dans la population générale.
- Artère hépatique droite naissant de l'artère mésentérique supérieure.
- Artère hépatique gauche naissant de l'artère gastrique gauche.

La veine porte se forme par la réunion de la veine mésentérique supérieure, de la veine mésentérique inférieure et de la veine splénique. Elle correspond à 70 % de l'irrigation du foie.

Cette veine apporte les substances provenant de l'estomac, des intestins, de la rate et du pancréas.

L'objectif de cet apport sanguin est de métaboliser les molécules transportées par le sang.

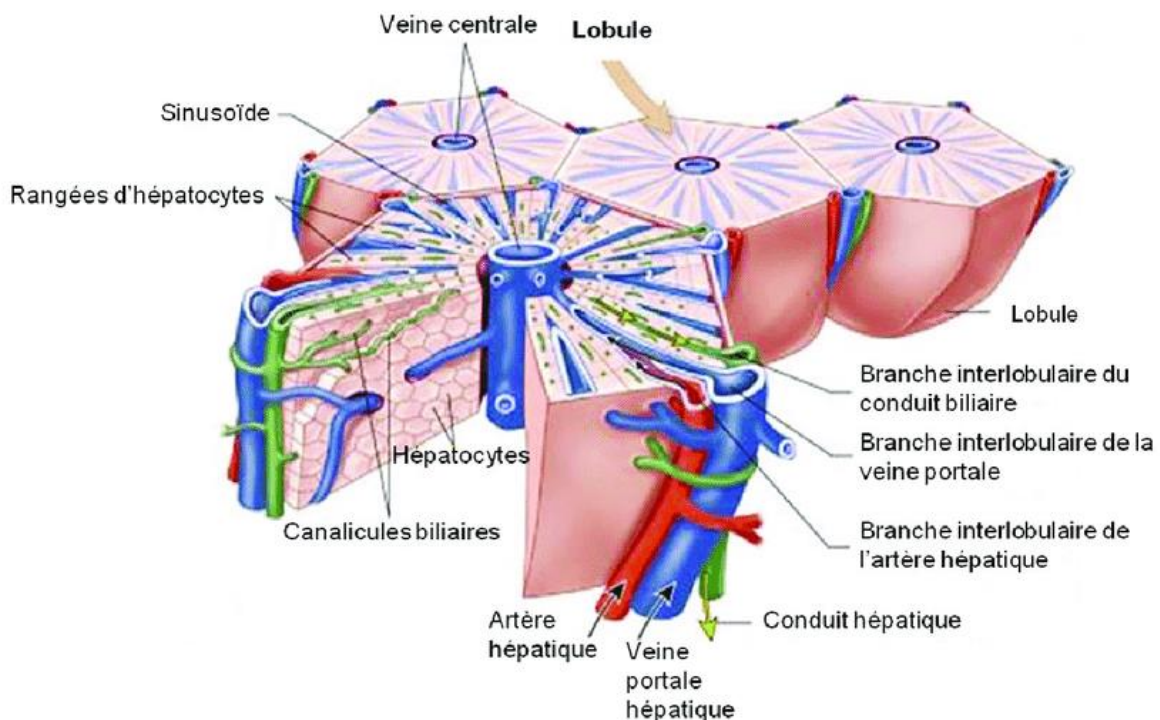


FIGURE 2 - CIRCULATION LOBULAIRE

Source : *Development of a new microfluidic platform in order to study intestinal and hepatic first pass effects*, 2014, Thibault Bricks

Globalement, veine porte et artère hépatique se divisent le long des cloisons entre les segments pour former les veinules portes et les artérioles hépatiques. A chaque espace porte, ces veinules et artérioles fusionnent pour donner les capillaires sinusoïdes qui vont se jeter dans la veinule centro-lobulaire de chaque entité anatomique. Ainsi se fait l'apport de nutriments, d'oxygène et de molécules à métaboliser.

Les veinules centro-lobulaires fusionnent ensuite pour permettre le retour dans la circulation générale via les 3 veines sus-hépatiques qui se déversent dans la veine cave inférieure.

3) Cellules.

Cet organe est histologiquement constitué de lobules hépatiques considérés comme étant la plus petite unité fonctionnelle du foie, et eux-mêmes constitués d'hépatocytes et de cellules endothéliales.

Entre chaque lobule circulent les vaisseaux sanguins et les canaux biliaires, permettant le drainage de la bile synthétisée par les hépatocytes. Ces zones sont appelées espaces portes ou encore espaces de Kiernan.

Les sinusoïdes séparent les travées hépatocytaires et sont entourés de cellules endothéliales et de cellules de Küpffer. Entre les cellules endothéliales et les hépatocytes se trouve l'espace de Disse, contenant les cellules étoilées du foie. Ces dernières stockent la vitamine A.(1)

Au niveau des proportions, le foie est constitué de 65 % d'hépatocytes, de 20 % de cellules endothéliales, de 10 % de cellules de Küpffer et de 5 % de cellules étoilées (ou aussi appelées cellules de Ito).

Les hépatocytes sont des cellules avec une forte activité métabolique et qui possèdent donc un nombre important de mitochondries et d'organites, du glycogène et des lipides. Ces cellules possèdent de nombreuses microvillosités favorisant les échanges.

Les hépatocytes s'organisent en travées de Remak, dont l'espace est large au niveau de l'espace porte, puis beaucoup plus fin vers la veine centro-lobulaire.

Les cellules endothéliales comme vu précédemment délimitent les capillaires sinusoïdes et ce de manière discontinue afin de favoriser les échanges de nutriments, d'oxygène et de métabolites.

De même elles ne sont pas directement jointives aux hépatocytes mais séparées par l'espace de Disse qui permet d'augmenter les surfaces d'échange.

Également au niveau des sinusoïdes, proche des cellules endothéliales, on retrouve les cellules de Küpffer. Ces cellules spécifiques du foie sont à la base des macrophages circulants se différenciant lorsqu'ils atteignent cet organe.

Leur rôle est de phagocyter les bactéries apportées lors de la digestion, mais aussi de dégrader une partie des hématies afin de recycler le fer présent au niveau de l'hémoglobine.

Pour finir, les cellules étoilées sont des fibroblastes différenciés localisés dans l'espace de Disse.

Elles permettent le stockage de la vitamine A dans des gouttelettes lipidiques et peuvent produire des cytokines et prostaglandines en cas de lésion des tissus.

Ce sont des cellules quiescentes à l'état basal.

4) Fonctions du foie.

Le foie joue un rôle essentiel dans la régulation du glucose sanguin, et dans le métabolisme des graisses, des protéines, des facteurs de coagulation et des médicaments.

Le foie est doté de nombreuses enzymes permettant la transformation des molécules et nutriments apportés par la veine porte. Ces transformations sont essentielles car elles facilitent le stockage et l'utilisation par les cellules de l'organisme des nutriments, elles permettent aussi la dégradation des substances toxiques.

A) Métabolisme énergétique.

Le glucose présent dans la circulation porte entre dans les hépatocytes via le transporteur GLUT2 et est ensuite rapidement métabolisé en glucose-6-phosphate par la glucokinase, maillon de la chaîne de réaction permettant la synthèse de glycogène qui est la forme de stockage (glycogénèse) (figure 3).

Le glucose est redistribué à l'organisme via la circulation sanguine selon ses besoins, après action de la glucose-6-phosphatase (glycogénolyse) (figure 3).

Les hépatocytes sont également capables de synthétiser directement du glucose à partir d'acides aminés glucoformateurs, de glycérol, de lactate ou encore du propionate (beta-oxydation des acides gras). C'est la néoglucogénèse.

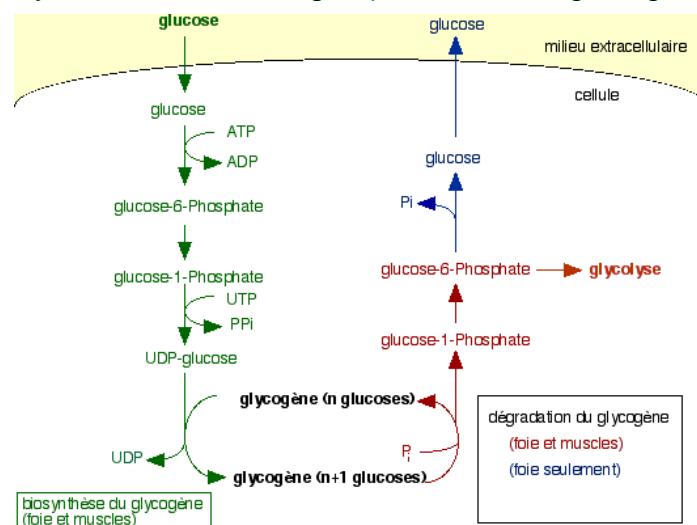


FIGURE 3 - MÉTABOLISME DU GLUCOSE

Source : Planet vie, Gilles Furelaud, 2002

Concernant les lipides, ils sont transformés grâce à l'acétyl-CoA carboxylase en triglycérides et sont stockés également dans les cellules hépatiques. La distribution à l'organisme se fait par dégradation en acides gras.

Le foie intervient également dans la synthèse et la sécrétion de bile et de bilirubine. La bile est stockée au niveau de la vésicule biliaire et intervient dans l'absorption des graisses et des vitamines lors de la digestion.

La bile est composée à 97 % d'eau, mais également d'acides et de sels biliaires, de phospholipides, de cholestérol, de protéines, de bilirubine (pigment) et d'ions inorganiques (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ ...).

Environ 95 % des acides biliaires sont réabsorbés au niveau des microvillosités des hépatocytes et sont donc « recyclés ».

Le foie est donc l'organe ayant la plus grande variété de réactions métaboliques, qui sont réalisées pour les autres organes et tissus de l'organisme.

B) Métabolisme des déchets organiques, des xénobiotiques.

Le rôle de détoxification du foie modifie de nombreuses substances présentes dans l'organisme en produits non toxiques.

Les molécules liposolubles sont éliminées via la bile et donc dans les selles, alors que les produits hydrosolubles sont éliminés via le sang donc dans les urines.

Exemple de l'ammoniaque : produit par le colon lors de la décomposition du contenu digestif, l'ammoniaque présente des propriétés neurotoxiques. Il est alors conduit au foie par la veine porte et sera dégradé en urée puis éliminé dans les urines.

Autre exemple, l'alcool est transformé par le foie en acétaldéhyde puis en acétate. Ces 2 molécules passent dans le sang et sont éliminés par les reins. Mais éthanol et acétaldéhyde sont toxiques pour les cellules hépatiques, et peuvent entraîner une stéatose¹.

Ces réactions de transformation sont également efficaces sur les xénobiotiques, dont les médicaments. En cas d'absorption intestinale les médicaments subissent, selon différents niveaux, un effet de premier passage hépatique, transformant la molécule au niveau des hépatocytes avant d'être relarguée dans la circulation générale.

Il existe 2 phases de biotransformation.

La phase I est une phase de transformation chimique, généralement des réactions d'oxydation permettant l'inactivation des molécules.

La phase II est une phase de conjugaison rendant la molécule plus hydrosoluble.

¹ Accumulation de graisses à l'intérieur de cellules qui, à l'état normal, n'en contiennent que de très faibles traces.

Chaque molécule est transformée de manière différente et subit des réactions qui lui sont propres.(1)

Les réactions de phase I sont des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Les cytochromes P450 (CYP450) sont généralement responsables des réactions d'oxydation.

Chaque cytochrome peut métaboliser différents substrats, et un substrat peut être métabolisé par plusieurs cytochromes.

Il existe plus de 45 isoformes du CYP450.(1)

Les réactions de phases II permettent l'ajout de groupements moléculaires rendant la molécule plus hydrosoluble, et donc plus facilement éliminable par voie urinaire ou fécale.

Les enzymes impliquées dans ces réactions sont des transférases.(1)

C) Autres fonctions.

Le foie a un rôle essentiel dans la coagulation puisqu'il participe à la synthèse des facteurs de la coagulation (sauf le VIII).

Il synthétise également des facteurs de la fibrinolyse, des inhibiteurs de la protéolyse, des inhibiteurs de la coagulation (protéines C et S).

Mais il participe aussi à la synthèse d'albumine et de globines (hémoglobine, globuline), d'angiotensinogène, d'IGF1 (facteur de croissance) ...

Il sécrète également des protéines inflammatoires comme la protéine C réactive (CRP) en cas d'inflammation ou d'infection.

Le foie est aussi un organe de stockage pour les vitamines A et D, le cuivre, le fer et pour la cobalamine (vitamine B12) dont les réserves hépatiques sont de 1 an.

Et enfin il permet la conversion de l'hormone thyroïdienne T4 en T3.

II) Les cirrhoses.

1) Physiopathologie.

Cette pathologie se définit comme « *une fibrose mutilante détruisant l'architecture normale du foie et isolant des nodules hépatocytaires de structure anormale* » (définition OMS).(2)

La cirrhose est une pathologie fréquente et grave, pouvant être peu symptomatique voire asymptomatique dans un premier temps.

En France, elle concerne 200 000 personnes et 10 à 15 000 en décèdent chaque année.(3)

L'âge moyen du diagnostic est de 55 ans.(4)

C'est une inflammation chronique entraînant la destruction des cellules hépatiques, le développement de fibrose, la structure de l'organe se modifie alors avec formation de nodules par régénération anarchique des cellules (nodules de régénération).

Ces remaniements sont la cause de la perte de fonction du foie et seront responsables des complications et d'une insuffisance hépatocellulaire. Ceci par perte des fonctions de synthèse, d'épuration et biliaire.(3)

Un foie cirrhotique présente des contours irréguliers, des zones hypertrophiées, une consistance dure et des bords tranchants contrairement à un foie sain (figure 4).

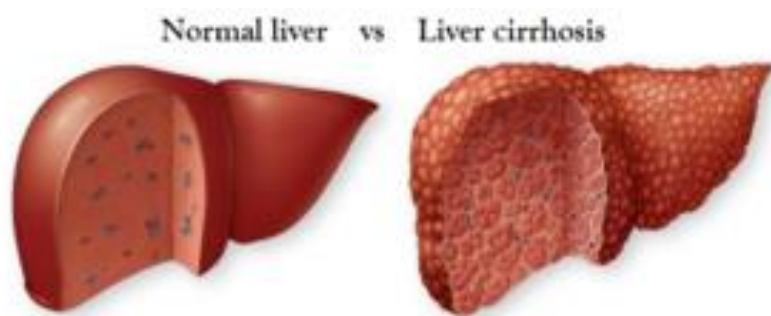


FIGURE 4 - COMPARAISON D'UN FOIE SAIN A UN FOIE CIRRHOTIQUE

Source : Fondation canadienne du foie

2) Etiologies.

En France actuellement, 4 étiologies sont principalement responsables du passage à l'état de cirrhose du foie.

Pour 50 à 75 % des cas cette pathologie est due à l'alcool, 15 à 25 % au virus de l'hépatite C, 5 % au virus de l'hépatite B et plus de 5 % à la maladie stéatosique non alcoolique.(4)

A) Cirrhose alcoolique.

La principale cause de cirrhose hépatique est la consommation d'alcool de manière prolongée et en quantité excessive (> 20 g/j chez la femme, 30 chez l'homme, 1 verre standard = 10 g = 12 cl de vin = 25 cl de bière), que l'on appelle communément cirrhose alcoolique (cirrhose OH).

Elle représente 50 à 75 % des cas de cirrhose.(5)

La mortalité est de 9 000 par an et la prévalence est de 1 500 à 2 000 cas par million d'habitants.(4)

La consommation chronique d'alcool engendre une accumulation de triglycérides au niveau des hépatocytes, qui conduit à une stéatose.

Elle peut aussi entraîner une inflammation.

Stéatose et inflammation occasionnent un stress cellulaire, des phénomènes de nécrose activent les cellules étoilées du foie qui vont alors sécréter un certain nombre de constituants (exemple : collagène) de la matrice extracellulaire, responsables de la fibrose, puis de la cirrhose lorsqu'il y a plusieurs années de consommation chronique en alcool.(1)

B) Hépatites virales (VHB et VHC).

70 à 80 % des hépatites chroniques dues au virus de l'hépatite C (VHC) sont considérées comme modérées à sévères, et dans 20 % des cas ces patients développeront une cirrhose.(6)

Il en est de même pour le virus de l'hépatite B (VHB).

Le risque de développer une cirrhose est de 20 à 30 % après 40 années d'évolution de l'infection par le VHB.(4)

C) Cirrhose NASH.

Le diabète de type 2, l'obésité et les dyslipidémies sont des facteurs de risque pour le développement de certaines cirrhoses, que l'on appelle cirrhose NASH (stéato-hépatite non-alcoolique = non-alcoholic steatohepatitis).

Elle représente à l'heure actuelle 10 à 15 % des cas de cirrhose, sa prévalence augmentant dans les pays industrialisés à cause notamment de la sédentarité et de la malnutrition.(5)

Elle se caractérise par :

- Une augmentation des taux de transaminases et/ou de γ -GT (gamma glutamyl-transpeptidase).

- Une stéatose et hépatite avec ou sans fibrose.
- Tout cela chez un patient non alcoolique et sans autre étiologie possible.(7)

La définition n'est pas consensuelle au niveau mondial, mais globalement définie par 2 à 4 des critères suivants :

- Une obésité abdominale (> 94 cm chez l'homme, 80 chez la femme),
- Une triglycéridémie > 1,8 g/L (N < 1,50 g/L) et/ou HDL-CT (high density lipoprotein cholesterol) < 0,4 g/L (N > 0,4 g/L) et/ou une dyslipidémie traitée,
- Une glycémie à jeun \geq 1,1 g/L (N [0,8-1,1] g/L) et une hypertension artérielle (> 140/90 millimètre de mercure = mmHg).(4)

A ces critères, s'ajoute une insulino-résistance.(8)

D) Autres étiologies.

Hémochromatose génétique, maladie de Wilson (surcharge en cuivre), mucoviscidose, déficit en alpha-1-antitrypsine, cirrhoses cryptogénétiques qui sont des maladies génétiques.

Hépatopathies auto-immunes, cirrhose biliaire primitive qui sont des maladies auto-immunes.

Hépatite médicamenteuse, cholangite sclérosante primitive, syndrome de Budd-Chiari (thrombose des veines sus-hépatiques) dont l'origine peut être mixte.

Bien sûr ces différentes étiologies peuvent être imbriquées.

Les principaux éléments permettant d'orienter sur l'étiologie sont résumés dans le tableau 1.

TABEAU 1 – ELEMENTS PERMETTANT DE DIFFERENCIER LES PRINCIPALES ETIOLOGIES D'UNE CIRRHOSE

Etiologie	Terrain	Biologie	Histologie
Alcool (70 %)	+++	GGT, VGM, ASAT	Signes d'hépatite alcoolique aigüe
Virus B, C (20 %)		ALAT, sérologies +	
NASH	++++	Hyperglycémie, dyslipidémie, hyperuricémie	Stéatose, signes d'hépatite alcoolique aigüe mais pas d'alcool

GGT : gamma glutamyl-transpeptidase, VGM : volume globulaire moyen, ASAT : aspartate-amino-transférase, ALAT : alanine aminotransférase.

3) Diagnostic.

En termes de santé publique, un diagnostic à un stade précoce est à privilégier car selon les données scientifiques on s'engage vers une modération de l'évolution de la cirrhose et même parfois vers sa régression si l'on prend en charge le patient rapidement.

Dans 1/3 des cas le diagnostic est posé lors d'un stade non compliqué, et donc 2/3 à un stade compliqué.

Environ 40 % des patients restent asymptomatiques pendant 1 à 10 ans, le diagnostic étant posé lors de la première complication.(4)

A) Clinique.

A l'examen clinique, le médecin retrouvera un foie gonflé et dur avec un bord inférieur tranchant.

En premier lieu, un interrogatoire et un examen clinique sont nécessaires. Y sont évalués la consommation d'alcool, de médicaments et de molécules hépatotoxiques. Le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) est effectué. La mesure du tour de taille est également nécessaire pour le diagnostic de syndrome métabolique (cirrhose NASH).

Un bilan viral est à réaliser systématiquement (VHB, VHC, VIH, hépatite Delta = VHD). Une recherche d'anomalies lipidique et/ou glycémique ainsi qu'une surcharge en fer est réalisée.(2)

La présence d'angiomes stellaires est aussi un signe clinique significatif (sensibilité de 40 % et spécificité de 87 %).(4)

Les angiomes stellaires sont des lésions vasculaires en forme d'étoile (figure 5), généralement retrouvés sur la partie haute du corps et sur le visage et liés à un défaut du catabolisme des œstrogènes.

Ces anévrysmes disparaissent à la vitropression, mais restent non spécifiques (femme enceinte, traitement oestroprogestatif).(6)



FIGURE 5 - ANGIOME STELLAIRE

Source : Dr François Prunieras, médecine esthétique et lasers médicaux

On recherche également des ongles blancs (leuconychie), un hippocratisme digital², une érythrose palmaire, une atrophie des organes génitaux externes, une impuissance ou une aménorrhée, une dépilation.(1)

² Déformation des doigts et des ongles, doigts dits « en baguette de tambour »

L'imagerie vient ensuite orienter et confirmer le diagnostic.
En premier lieu est réalisé une échographie abdominale pour déterminer la taille du foie, ses contours, son homogénéité (ou non en cas de cirrhose), la présence de tumeur ...

En seconde intention sont utilisés la TDM (tomodensitométrie) hépatique ou l'IRM (imagerie par résonance magnétique), mais plutôt pour des pathologies cancéreuses. Elles permettent tout de même d'apprécier l'état du système porte, des artères hépatiques et des veines hépatiques, mais aussi la surcharge en graisse en cas de stéatose.(1)

Le test Fibroscan® ou élastométrie détermine le degré de fibrose du foie. L'élastométrie est utilisée pour évaluer la dureté du foie via des ultrasons. Plus le foie est fibreux, plus il devient dur et donc plus l'élasticité augmente. Cela se traduit par une progression plus rapide des ultrasons.

Une biopsie (ponction-biopsie hépatique = PBH) est souvent nécessaire pour établir le diagnostic de cirrhose par histologie.

B) Biologique.

En premier lieu est réalisé une biologie complète du bilan hépatique à la recherche de cytolyse, de cholestase ...

- ASAT, ALAT.
 - Valeurs normales 20 à 60 UI/L (selon les laboratoires).(6)
- GGT.
- Phosphatases alcalines (PAL).
 - Valeurs normales 20 à 75 UI/L.(6)
- Bilirubinémie.
- Albuminémie.
- Taux de prothrombine (TP = TQ ou temps de Quick).
- Alpha-fœto-protéine (AFP).
- Numération formule sanguine.
- Numération plaquettaire.(4)

Les autres bilans réalisés :

- Bilan virologique (sérologie VHB, VHC, VIH, VHD).
- Ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine.
- Glycémie à jeun, cholestérol total, triglycérides.(6)

Des valeurs élevées de transaminases démontrent une souffrance du foie avec destructions des cellules, mais il n'y a pas de corrélation entre ces valeurs et la gravité du stade de la cirrhose.(4)

Les taux de prothrombine (TP) et d'albumine reflètent le bon (ou le mauvais) fonctionnement du foie.

On recherche donc une diminution du TP (< 70 %) ainsi qu'une diminution du facteur V non expliqué par d'autres causes (exemples : traitement par antivitamine K, déficit congénital en facteur V ...).(4)

La synthèse d'albumine est également compromise, un déficit en albumine est très souvent observé, et reste un facteur provoquant d'ascite.

Valeurs normales :

- TP > 70 %.
- Facteur V 70 à 120 %.
- Albuminémie 35 à 52 g/L.

Le foie ayant un rôle dans la coagulation, on peut retrouver une augmentation du facteur Willebrand, mais aussi une thrombopénie pouvant s'expliquer par une baisse de la production des plaquettes ou par une séquestration au niveau de la rate à cause de l'hypertension portale.

Cependant, l'hémostase primaire n'est pas systématiquement déficiente et la thrombopénie ne doit pas être considérée à chaque fois comme un facteur de risque hémorragique, surtout si les taux sont supérieurs à 50 000/mm³.

L'insuffisance hépatique conduit à une diminution de synthèse de tous les facteurs de la coagulation (excepté le facteur VIII qui est synthétisé dans les sinusoides hépatiques) mais également des protéines inhibitrices telles que protéines C et S et antithrombine.

On ne retrouve donc pas de modification du TCA (temps de céphaline activée).

On retrouve en revanche une altération du TQ qui permet d'estimer le niveau d'insuffisance hépatocellulaire.

Le risque hémorragique est à évaluer au cas par cas puisqu'il peut exister un équilibre entre les facteurs de la coagulation et les protéines inhibitrices (leurs synthèses étant toutes diminuées).(1)

On cherche la présence d'une hyper-ammoniémie, résultant d'une dérivation directe du sang portal vers la veine cave sans passer par le foie, et la présence d'une hyperbilirubinémie causée par des raisons diverses.(1)

C) Evaluation de la sévérité de la cirrhose.

Cette évaluation se base sur le score de Child-Pugh qui prend en compte la présence ou l'absence d'encéphalopathie et d'ascite, et sur la biologie avec notamment les taux de bilirubine totale, d'albumine et de prothrombine (tableau 2).

TABLEAU 2 - CALCUL DU SCORE DE CHILD-PUGH

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	Grade 1 et 2	Grade 3 et 4
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale (μmol/l)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 à 50	< 40

La sévérité de la cirrhose est donc classée en 3 catégories :

- Child A : 5 à 6 points.
- Child B : entre 7 et 9 points.
- Child C : entre 10 et 15 points.(4)

Globalement, une cirrhose décompensée est de grade B ou C.

Il existe également le score de MELD (Model for End-Stage Liver Disease), développé afin de prédire la mortalité à X mois pour un patient cirrhotique. Il peut être utilisé comme l'une des nombreuses données servant à prioriser les patients sur liste d'attente de transplantation hépatique (TH), mais est peu utilisé en Europe. Le calcul du score de MELD repose sur la bilirubine, l'INR et la créatinine.(6)

$$MELD = 3,78 * \ln \left(\text{bilirubine} \left[\frac{mg}{dl} \right] \right) + 11,2 * \ln(INR) + 9,57 * \ln \left(\text{créatinine} \left[\frac{mg}{dl} \right] \right) + 6,43$$

4) Suivi après diagnostic.

Un suivi est nécessaire et primordial pour tout patient atteint de cirrhose. Toute modification des paramètres du bilan comme un abaissement du TP, une perturbation des valeurs normales d'ALAT / ASAT, mais également une modification du score de Child-Pugh doit conduire à la réalisation d'examens complémentaires recherchant une complication.(2)

Une consultation avec le médecin traitant et/ou avec l'hépatologue est recommandée tous les 6 mois.(9)

Dans le suivi d'une cirrhose non compliquée, il est recommandé :

- Une prise de sang **annuelle** avec :
 - Bilirubine totale.
 - Activité des ASAT, ALAT et γ-GT.
 - TP.
 - Albumine.
 - NFS – plaquettes.
 - Créatinine.
 - Glycémie à jeun.
- Une prise de sang **semestrielle** avec : alpha-fœto-protéine.
- Une échographie abdominale avec un doppler **2 fois par an**.
- Une endoscopie oeso-gastro-duodénale tous les **2 à 3 ans** en cas de varices œsophagiennes de stade 0.
Sinon tous les **1 à 2 ans** en cas de varices œsophagiennes de stade 1.

Une augmentation du taux de bilirubine et/ou une diminution du TP signe une aggravation de l'insuffisance hépatique.

Enfin, la recherche d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) est à réaliser de manière régulière.(6)

III) Prise en charge pharmacologique des principales complications de l'état cirrhotique.

Une prise en charge précoce des patients atteints de cirrhose conduit à éviter ou retarder les complications cliniques, ce qui permet une amélioration de la qualité de vie et de l'espérance de vie. Des données récentes selon la HAS montreraient même une régression de la cirrhose.(2)

Le premier traitement est celui de la cause, soit un arrêt de l'alcool en cas de cirrhose OH, un traitement antiviral en cas d'hépatite virale ...(1)

Mais lorsque la cirrhose conduit à l'insuffisance hépatocellulaire, le but de la prise en charge est d'éviter les complications, puisque chaque complication est associée à une mortalité élevée.

En résulte une éviction des médicaments hépatotoxiques ou sédatifs.(1)

1) La prise en charge de la cause.

A) Cirrhose OH.

Il est évident que la prise en charge s'oriente vers un sevrage de l'alcool pour les patients sévères, tout du moins une diminution de la consommation pour les patients de stade A.

Cette prise en charge se doit d'être complète pour conduire au succès, puisqu'il s'agit d'une addiction à un produit qui est licite.

Un suivi en centre d'addictologie est donc proposé, avec une aide psychologique et sociale.(10)

Cette prise en charge se fait en 2 étapes, avec un sevrage puis un maintien de l'abstinence.

Le sevrage peut se faire en ambulatoire ou au cours d'une hospitalisation. Seront alors prescrits des benzodiazépines, à demi-vie longue (diazépam) retrouvées dans les recommandations, ou à demi-vie courte (oxazépam) qui présentent l'intérêt d'avoir un faible métabolisme hépatique.

L'utilisation de ces benzodiazépines diminue les signes de sevrage tels que sueurs, tremblements, anxiété, insomnie, vomissements ... Et plus gravement confusions, hallucinations, hyperthermie, *delirium tremens*³, convulsions.

Leur durée de prescription doit rester courte, de 8 à 10 jours maximum, et à une posologie divisée par 2 (préférer l'utilisation de l'oxazépam à 10 mg).(9)

³ Etat d'agitation avec fièvre, tremblements, onirisme, provoqué par le sevrage brutal chez certains alcooliques chroniques.

Associé à cela, une hydratation importante (2 L par jour) et un apport vitaminique est nécessaire.

Sont prescrits au patient de la thiamine (vitamine B1) à la posologie de 500 mg par jour et de la pyridoxine (vitamine B6) à 100 mg par jour.(11)

Cette vitaminothérapie est essentielle puisque les patients alcoolodépendants présentent généralement une carence en vitamine B1, pouvant être responsable de troubles cardiaques ou neurologiques. Les crises convulsives et les neuropathies sont évitées par la prise de vitamine B6.

En France, de nombreuses molécules pharmacologiques existent pour aider à l'abstinence (tableau 3).

L'acamprosate et la naltrexone sont prescrits dans le maintien de l'abstinence. L'acamprosate est un antagoniste des récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) et stimule les transmissions GABAergiques dépendantes de l'acide γ-aminobutyrique (GABA). Ceci permet de réduire la sensation de besoin (craving) en alcool et de favoriser le maintien de l'abstinence. L'acamprostase est déconseillé en cas d'insuffisance hépatique grave.

La naltrexone est un antagoniste des récepteurs opiacés OP₃, ce qui réduit le phénomène de renforcement positif. Cependant, la naltrexone sera contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère.(9)

Le nalméfène peut être prescrit dans la réduction de la consommation d'alcool.(12)

C'est un antagoniste des récepteurs OP₁ et OP₃ et un agoniste partiel des récepteurs OP₂ conduisant à une diminution du renforcement négatif de l'alcool.

Cette molécule est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère. Alors qu'une simple précaution d'emploi devra être observée en cas d'utilisation chez un patient en insuffisance hépatique légère à modérée.

Le disulfirame est un inhibiteur de l'acétaldéhyde-déshydrogénase entraînant une augmentation des concentrations en acétaldéhyde. L'acétaldéhyde est le métabolite de l'alcool éthylique responsable des bouffées congestives, des nausées et vomissements, de la sensation de malaise, de la tachycardie ... Ceci dans le but d'exercer un renforcement négatif en cas de consommation d'alcool chez un patient en sevrage.

Le disulfirame ne sera généralement pas proposé car il présente des effets indésirables hépatiques tels qu'hépatite ou insuffisance hépatique.

TABEAU 3 - RESUME DES MEDICAMENTS DU SEVRAGE ALCOOLIQUE

DCI	Mécanisme d'action	Indications	Posologie	Contre-indication	Précautions d'emploi
Acamprosate 333 mg	Antagoniste R NMDA	Maintien abstinence	2-0-2 si > 60 kg 1-0-1 si < 60 kg 1 an	IR IH	Troubles de l'humeur / comportement
Naltrexone 50 mg	Antagoniste R OP3	Maintien abstinence	1/j 3 mois	IR sévère IH sévère Dépendance opiacés	IR légère à modérée IH légère à modérée
Nalméfène 18 mg	Antagoniste R OP1 et OP3 Agoniste partiel R OP2	Réduction de la consommation	1/j	Traitement opioïde, IR sévère, IH sévère	IH ou IR légère à modérée, troubles psy

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique, IR : insuffisance rénale, IH : insuffisance hépatique.

B) Cirrhose NASH.

Maladie connue depuis peu, puisque liée à notre mode de consommation, la recherche est très active afin de permettre de traiter directement la cause des cirrhoses plutôt que de palier à leur aggravation.

En première intention on cherche la limitation du surpoids par l'application de règles hygiéno-diététiques.

Une consultation avec une nutritionniste est nécessaire pour connaître les habitudes alimentaires et donner des points d'action au patient.(13)

Est ensuite mis en place un traitement antidiabétique, puisque l'on retrouve une insulino-résistance lors d'une cirrhose NASH.

Les molécules utilisées sont la metformine et les agonistes de récepteurs au GLP-1 (glucagon-like peptide-1) comme le dulaglutide, liraglutide ou encore sémaglutide.

La prise en charge de l'étiologie se limite aux mesures vues ci-dessus et c'est pour cela que la recherche est très active sur le sujet. Voici ci-dessous quelques recherches en cours.

Agonistes FRX (Farnesoid X receptor) : ce récepteur intervient dans l'homéostasie des acides biliaires, dans la régulation du métabolisme glucido-lipidique, dans l'inflammation et dans la fibrogénèse hépatique.

L'étude FLINT (Farnesoid X Receptor Ligand Obeticholic Acid in NASH Treatment) évalue l'acide obéticholique à une dose de 25 mg par jour (vs placebo) dans une étude de phase 2b (283 patients). Cette étude montre une baisse du score d'activité de la cirrhose NASH de 2 points sans aggravation de la cirrhose chez 45 % des patients (vs

21 %), une régression des lésions chez 22 % des patients (vs 13 %) et une diminution du score d'au moins 1 point chez 35 % des patients (vs 19 %).(14)

Dans cette étude, on trouve également une perte pondérale, une baisse de l'insulinorésistance et des LDL-cholestérol.

En contrepartie, les effets indésirables retrouvés sont un prurit (23 % vs 6 %).

Une phase 3 est actuellement en cours avec une évaluation de différents dosages.

D'autres agonistes FRX sont en évaluation dans des essais de phase 1 ou 2.(14)

Agonistes PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors) : l'elafibranor a des propriétés insulino-sensibilisatrices, hypolipémiantes et anti-inflammatoires.

Une étude de phase 2b comparant 2 dosages d'elafibranor vs placebo n'a pas démontrée de différence significative dans la régression de la cirrhose NASH sans aggravation de la fibrose.(14)

Une analyse des sous-groupes des patients a été réalisée, montrant sans doute une meilleure efficacité que le placebo de cette molécule sur des cirrheses NASH plus sévères.

Une phase 3 est alors en cours mais pour des patients ayant un NAS score⁴ > 4.(14)

Inhibiteur ASK-1 : le selonsertib inhibe l'enzyme Apoptosis Signal-regulating Kinase-1 responsable de l'apoptose induite par le stress oxydatif, démontrant un intérêt sur des modèles animaux sur l'inflammation et la fibrose.

L'essai de phase 2b démontre une diminution d'au moins 1 point du grade de fibrose (43 % vs 20 %) et d'une amélioration de la stéatose. Néanmoins, il n'y a pas d'amélioration concernant l'inflammation locale.(14)

Cette molécule semble ralentir l'évolution de la pathologie vers la cirrhose (3 % vs 20 %).

Des effets indésirables graves sont déclarés pour 5 patients, des cas de schizophrénie sont également rapportés, ainsi que des engourdissements, une élévation des taux d'enzymes hépatiques.

L'étude STELLAR correspond à l'essai randomisé de phase 3 réalisé en double aveugle *versus* placebo, qui démontre qu'après un traitement de 48 semaines sur des patients atteints de cirrhose NASH, le selonsertib ne réduit pas la fibrose du foie en comparaison avec un placebo.(15)

Inhibiteur CCR2 / CCR5 : le cenicriviroc est une molécule utilisée dans le traitement du VIH, mais montrant un intérêt sur l'inflammation et la fibrose hépatique.

Sur le bilan de la phase 2, cette molécule n'améliore pas le score NAS et n'entraîne pas de régression des lésions.

Par contre cette molécule permet une diminution du score de fibrose.(14)

Globalement, ces nouvelles pistes thérapeutiques en cours d'évaluation montrent une amélioration des lésions histopathologiques chez 30 à 40 % des patients.

Ces résultats sont à confirmer sur des études de phase 3 ou, avec des effectifs plus étendus.

⁴ Score prenant en compte la stéatose, l'inflammation lobulaire et le ballonnement.

Il en ressort aussi une nécessité de poly-thérapeutique puisque les résultats ne permettent pas une régression satisfaisante.(14)

C) Hépatites virales.

Les principaux traitements de l'hépatite B sont les interférons, les analogues nucléosidiques et les analogues nucléotidiques.

Les interférons ont une activité antivirale et immunostimulante, mais dans le cadre de la prise en charge d'un patient cirrhotique, ils seront à éviter.(6)

L'entécavir (BARACLUDE®) est le représentant des analogues nucléosidiques dans le traitement de l'hépatite B. Son mécanisme d'action se caractérise par un blocage de l'ADN polymérase du virus, empêchant ce dernier de se multiplier. La posologie est de 0,5 à 1 mg par jour en une seule prise.

Concernant les analogues nucléotidiques, peut être prescrit le ténofovir (VIREAD®) à la posologie de 245 mg en une prise par jour pour les adultes (des dosages inférieurs existent pour la population pédiatrique).(16)

Concernant l'hépatite C, tous les patients chroniques doivent être traités par des antiviraux à action directe (AAD). Ce sont globalement des inhibiteurs des protéines non structurales du virus NS5A ou NS5B en association (sofosbuvir-velpatasvir / glécaprévir-pibrentasvir / +/- ribavirine), pour un traitement de 8 à 12 semaines.

2) Prise en charge des complications d'une cirrhose.

A) Hypertension portale.

L'hypertension portale est responsable de la plupart des complications de l'état cirrhotique.

C'est une augmentation de la pression dans le réseau veineux splanchnique au-delà de 15 mmHg et/ou une différence entre pression portale et pression de la veine cave inférieure de plus de 5 mmHg.(1)

Elle est due à la fibrose hépatique entraînant une réduction du flux sanguin par compression des vaisseaux, ce qui augmente localement la pression au niveau de la veine porte. Des voies de dérivation sont alors créées / utilisées pour le sang provenant des intestins, de la rate, du pancréas et de l'estomac, or elles ne sont pas faites pour supporter un flux aussi important et vont se dilater entraînant la formation de varices.(17)

Cette hypertension locale, lorsqu'elle devient sévère, est la source des complications ultérieures liées aux pathologies cirrhotiques (figure 6).(18)

Elle peut conduire à des hémorragies digestives, de l'ascite, de l'encéphalopathie hépatique et au syndrome hépatorénal.(1)

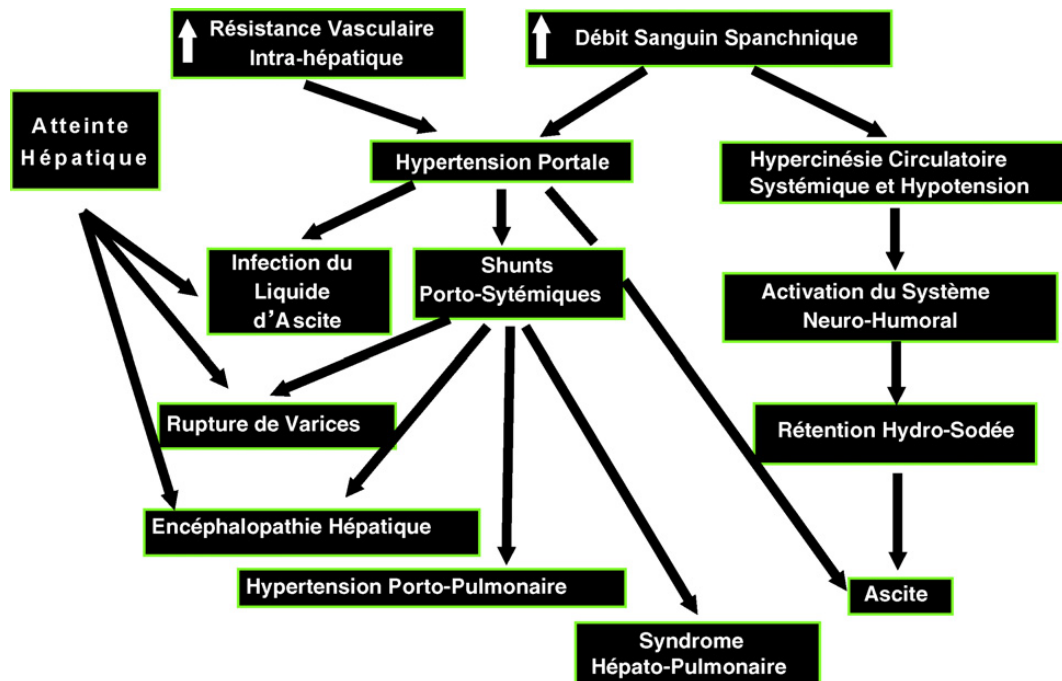


FIGURE 6 - COMPLICATIONS POSSIBLES DE L'HYPERTENSION PORTALE

Cliniquement, l'hypertension portale entraîne la dilatation des veines sous-cutanées au niveau de l'abdomen (circulation collatérale). Une splénomégalie⁵ est observée, puisque le retour veineux splénique est plus ou moins gêné, pouvant donc provoquer une séquestration des cellules sanguines. De l'ascite peut être due à une rétention hydrosodée. Des hémorragies digestives sont causées par la rupture de varices, qu'elles soient œsophagiennes ou gastriques.(1)

Le traitement de l'hypertension portale est plutôt un traitement préventif des complications liées à cette hypertension.

On retrouve alors la prescription de bêtabloquants non cardiosélectifs tels que le propranolol (AVLOCARDYL®).(1)

Cette molécule permet une vasoconstriction artérielle splanchnique, une diminution de la pression porte (par diminution du débit cardiaque). Elle permet aussi de prévenir les hémorragies digestives.(19)

L'intérêt des bêtabloquants non sélectifs est une diminution significative de l'incidence de la première hémorragie, une baisse de la mortalité en prévention secondaire.

Ils diminuent l'incidence de la récurrence hémorragique et la mortalité globale.(20)

⁵ Augmentation pathologique du volume de la rate.

Concernant la posologie, il n'y a pas réellement de consensus. La dose de 160 mg/j en libération prolongée peut être prescrite d'emblée, sauf s'il y a un risque de bradycardie trop important. L'objectif est une baisse de 25 % de la fréquence cardiaque, soit 50 à 60 battements par minute (bpm).(20)

Le nadolol est un second choix, mais n'est jamais prescrit au CHRU de Tours. La posologie moyenne est de 80 mg par jour, une instauration par palier de 3 jours est possible pour tester la tolérance cardiaque.(9)

Il est préféré au propranolol lorsque ce dernier induit des effets indésirables neurologiques centraux. Le nadolol est peu liposoluble et ne passe donc pas autant que le propranolol au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

Cette utilisation est cependant hors autorisation de mise sur le marché (AMM).(20)

Le carvedilol (KREDEX®) a également un intérêt dans la prise en charge de l'hypertension portale lorsque le patient souffre en plus d'hypertension artérielle. Le carvedilol serait alors préféré au propranolol par son action hémodynamique plus importante chez les patients Child C.

Il semble aussi que cette molécule ait un effet anti-fibrosant notamment hépatique.

Cette utilisation est également hors AMM.(20)

La prescription de bêtabloquants implique un suivi régulier de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.

En cas d'échec de la prise en charge médicamenteuse, la pose d'un TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) est de rigueur. C'est une prothèse vasculaire (figure 7) insérée entre la veine sus-hépatique droite et la branche droite de la veine porte. Elle permet d'abaisser la pression portale et de prévenir les complications.(1)

Les indications du TIPS sont les hémorragies digestives par hypertension portale et l'ascite réfractaire.

Il existe des complications liées à cette intervention telles que l'encéphalopathie hépatique, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle pulmonaire et la thrombose du TIPS.(6)

Suite à cette intervention, le bêtabloquant est alors arrêté.



FIGURE 7 - PROTHESE UTILISEE LORS D'UN TIPS

Source : Association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie

B) Décompensation œdémato-ascitique (DOA).

L'ascite est un liquide jaune citrin, produit en excès et se retrouvant dans la cavité péritonéale. L'ascite désigne aussi l'accumulation de ce liquide au niveau abdominal.

L'ascite est une complication fréquente de la cirrhose (touche 50 % des patients cirrhotiques dans les 10 ans), et est souvent le signe d'une aggravation de la fonction hépatique.

Après une poussée d'ascite, la survie à 1 an est de 50 %, la survie à 5 ans est de 20 %.(6)

Cette fuite de liquide est liée à l'hypertension portale et à l'insuffisance hépatocellulaire, puisque la baisse du taux d'albumine dans le sang conduit à une rétention hydro-sodée par les reins.

Elle se caractérise cliniquement par une augmentation du volume de l'abdomen (figure 8), une prise de poids, une matité à la percussion de certaines régions de l'abdomen et par le signe du glaçon (le foie « flotte » dans le liquide d'ascite, lorsque le médecin le pousse, il revient au contact de la main).

L'ascite peut conduire à des gênes respiratoires, un épanchement pleural, une hernie ombilicale, des douleurs abdominales.(1)

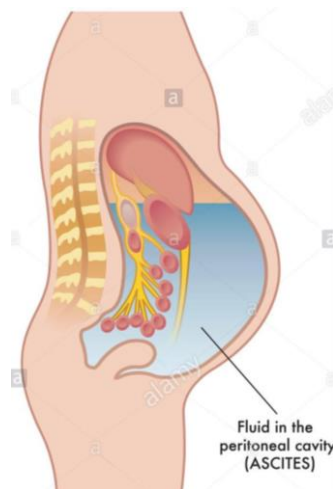


FIGURE 8 - LOCALISATION DU LIQUIDE D'ASCITE

La prise en charge d'une poussée d'ascite nécessite une hospitalisation dans une structure spécialisée.

Il peut être nécessaire de réaliser une ponction d'ascite afin d'éliminer dans un premier temps un grand volume de liquide, mais également de procéder à un dosage de protides (< 25 g/L) et à un examen bactériologique pour vérifier que le liquide d'ascite n'est pas infecté (liquide trouble).

Concernant la prise en charge médicamenteuse, elle se fait grâce à l'utilisation de diurétiques, dès que l'état du patient le permet.

Le traitement recommandé en 1^{ère} intention est la spironolactone (diurétique antagoniste compétitif de l'aldostérone) en monothérapie. Une association avec le furosémide (diurétique de l'anse) peut être envisagée à posologie croissante.

Leur efficacité et tolérance est évaluée cliniquement (baisse de poids, baisse de la pression artérielle, régression de l'ascite et des œdèmes) et biologiquement (suivi de la natrémie, kaliémie, créatininémie).

L'objectif de ce traitement est une perte de poids de maximum 0,5 kg/j (1 kg/j en cas d'œdèmes importants).

Dès que l'ascite est éliminée, une diminution progressive des diurétiques est recommandée, voire un arrêt. Si les récives sont fréquentes, il sera tout de même nécessaire de laisser un diurétique en traitement de fond (spironolactone idéalement). Mais la persistance de cette prescription nécessite un suivi clinique et biologique plus important avec notamment un dosage de la créatininémie et un ionogramme sanguin.

Comment vu précédemment, en cas d'ascite trop importante une ponction évacuatrice est nécessaire. Cette ponction doit être associée à une perfusion d'albumine à 20 % (7 à 8 g d'albumine par litre d'ascite soustrait).

Il a été démontré qu'au-delà de 5 litres ponctionnés cette perfusion améliore la survie.

Une des complications du développement d'ascite est l'infection du liquide d'ascite.

Dans ce cas la survie est de 50 % à 2 mois.(6)

Un traitement prophylactique peut être mis en place en cas d'ascite avec un taux de protides < 15 g/L.

La norfloxacin possède l'AMM dans cette indication, à une posologie de 400 mg/j (1 comprimé par jour). La durée du traitement se discute au cas par cas.

En cas d'infection du liquide d'ascite (ILA) avérée, le traitement sera adapté selon l'analyse bactériologique du liquide d'ascite. Les bactéries en causes sont généralement d'origine intestinale (2/3 bacilles Gram - dont principalement *E. coli*) mais d'autres origines sont possibles.

L'un des critères diagnostiques est la présence de plus de 250 PNN/mm³ dans l'ascite ponctionnée.

Le taux de récive d'une infection de liquide d'ascite varie de 40 à 70 % à 1 an en l'absence de prophylaxie.

Une antibiothérapie probabiliste doit être mise en place en urgence et sera adaptée avec l'antibiogramme (tableau 4).

TABEAU 4 - DIFFERENTES ANTIBIOTHERAPIES RECOMMANDEES LORS D'UNE ILA

Antibiothérapie	Posologie (par jour)	Voie d'administration Initiale	Durée du traitement	Grade
Première intention				
Céfotaxime	1 g x 4	Intraveineuse	5 jours	A
Amoxicilline-acide clavulanique	1 g / 125 mg x 3	Intraveineuse ^(a)	7 jours	A
Autres traitements possibles				
Ofloxacine	400 mg x 2	Per os ^(b)	7 jours	B
Ciprofloxacine	200 mg x 2	Intraveineuse ^(a)	7 jours	B

^(a) Relais possible par voie orale après 48 heures de traitement par voie intraveineuse ; ^(b) En cas d'ILA sans choc septique, sans encéphalopathie de grade ≥ 2, sans insuffisance rénale et sans hémorragie digestive.

A l'antibiothérapie, il est recommandé d'associer une perfusion d'albumine à 20 % car elle diminue l'incidence de l'insuffisance rénale, la mortalité hospitalière et la mortalité à 3 mois chez les malades à haut risque (bilirubinémie 70 µmol/L ou créatininémie > 90 µmol/L).

Après guérison, une antibioprophylaxie par norfloxacin 400 mg/j est recommandée au long cours et ce jusqu'à disparition du risque de récurrence.

Cette fluoroquinolone présente une activité sur les bacilles Gram - et a l'avantage de respecter la flore anaérobie et d'être bien tolérée chez les patients cirrhotiques. Son absorption est seulement de l'ordre de 35 à 40 % ce qui favorise son action locale au niveau du tube digestif.

De même, la ciprofloxacine peut être utilisée à la dose de 750 mg, une fois par semaine.(21)

Par ailleurs, l'utilisation de la ciprofloxacine en ville s'est vue augmentée puisque la norfloxacin a été déremboursée à partir du 24 Juin 2019 ; car jugée comme ayant un service médical rendu (SMR) insuffisant pour son maintien dans la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.(22)

Or nous pouvons nous présenter critique sur cet avis de la HAS puisqu'il n'est pas mentionné dans les indications de la norfloxacin l'antibioprophylaxie des infections de liquide d'ascite, conduisant des patients parfois précaires à renoncer aux soins.

L'efficacité de la prise en charge d'une DOA s'évalue selon la perte de poids du patient qui peut aller à 1 kg par jour, la pression artérielle, la régression clinique / visuelle de l'ascite et des œdèmes.

Les effets indésirables à surveiller sont l'anorexie ou la dénutrition liées au régime hyposodée et hypocalorique, l'hyponatrémie, la majoration du risque d'encéphalopathie hépatique, l'insuffisance rénale ... (6)

Les foyers infectieux potentiels chez les patients cirrhotiques sont :

- L'ascite.
- Les infections urinaires.
- Les pneumopathies.
- Les bactériémies.
- Les infections cutanées comme l'érysipèle.(6)

Cas particulier : ascite réfractaire.

L'ascite est dite réfractaire lorsqu'elle présente une résistance face aux diurétiques (reflétant une insuffisance hépatique sévère) ou en cas de contre-indication ou complications sévères à l'utilisation de diurétiques.

Le traitement de référence est alors la transplantation hépatique (TH).

En l'attente de transplantation est mis en place un TIPS ou plusieurs ponctions évacuatrices avec perfusion d'albumine à 20 %.

C) Ictère.

L'ictère se caractérise par une coloration jaune des muqueuses et de la peau, conséquence d'une hyperbilirubinémie ($> 50 \mu\text{mol/L}$) par arrêt ou diminution de la sécrétion biliaire.(6)

Lorsque le patient est atteint d'une cirrhose, la présence d'un ictère est généralement le signe d'une insuffisance hépatocellulaire avancée.(1)

L'hyperbilirubinémie peut être conjuguée à l'acide glucuronique, non conjuguée (libre) ou mixte.

En cas d'ictère à bilirubine conjuguée il y a un déficit en excrétion biliaire appelé cholestase, associé à une coloration foncée des urines, une décoloration des selles, un prurit ...(1)

Sur le long terme, une cholestase a pour conséquence une baisse du TP, une ostéopénie (malabsorption de la vitamine D), une aggravation de la fibrose donc de la cirrhose.(6)

Cette cholestase, lorsqu'elle est intra-hépatique, est la conséquence soit d'une obstruction des voies biliaires intra-hépatiques, soit d'une destruction des canalicules biliaires ou enfin une diminution de la production de bile par dysfonctionnement des hépatocytes.(6)

D) Encéphalopathie hépatique.

L'encéphalopathie hépatique se caractérise par l'association de troubles de l'état de conscience, de troubles de la personnalité, d'anomalies neurologiques (astérisis et signes extrapyramidaux) et d'anomalies électroencéphalographiques.

Cette complication est due à l'insuffisance hépatocellulaire et est favorisée par l'hypertension portale. Les troubles neurologiques retrouvés lors de ce syndrome sont probablement liés à des altérations de neurotransmissions dues aux substances neurotoxiques digestives.(6)

En effet à ce stade l'ammoniaque est présente en trop grande quantité dans l'organisme puisque le foie est incapable de l'incorporer dans le cycle de l'urée. L'ammoniaque ainsi en excès dans le sang, vient perturber le fonctionnement du système nerveux central.(17)

D'autres molécules sont incriminées, comme le GABA et le manganèse.(6)

3 stades :

- Stade 1 : apparition d'astérisis encore appelé flapping tremor, qui est dû à une interruption du tonus musculaire.

Le médecin repère ce signe par un examen clinique. Le patient, bras tendus en avant et les doigts relevés et écartés, présente des mouvements involontaires de flexion et d'extension, ces tremblements sont dits « en battement d'ailes de papillon ».

- Stade 2 : flapping très important, troubles du comportement et de la conscience (désorientation et confusion), inversion du cycle nyctéméral, détérioration intellectuelle, odeur de « fruit pourri » de l'haleine (*foetor hepaticus*).
- Stade 3 : coma, quelque fois crises convulsives, hypertonie musculaire suivi d'atonie, réflexes vifs puis abolis.

Une encéphalopathie hépatique traduit l'aggravation de la fonction hépatique, et souvent la survenue d'une autre complication.

Un examen approfondi est nécessaire afin de conforter le diagnostic d'encéphalopathie hépatique ou d'expliquer toute autre cause (tableau 5).

TABLEAU 5 - DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DE L'ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE

Source : Recommandations professionnelles HAS 2007 – Prise en charge des complications chez les patients atteints de cirrhose

Etiologies	Examens complémentaires correspondants
Causes neurologiques	
Hémorragie : - méningée - hématome sous-dural - intracérébrale Accident vasculaire cérébral Abscess, tumeurs	Scanner ou IRM cérébral Artériographie cérébrale
Méningite Encéphalite Épilepsie, confusion post-critique	Ponction lombaire Sérologie HSV Électroencéphalogramme
Causes métaboliques	
Hypoxie, hypercapnie Hypoglycémie, acidocétose Insuffisance rénale aiguë Hyponatrémie profonde	Contexte, gaz du sang, ionogramme sanguin
Causes toxiques	
Alcool Ivresse aiguë <i>Delirium tremens</i> Carence en vitamine B1 (syndrome de Gayet Wernicke)	Examens biologiques (recherche urinaire de toxiques, examen sanguin)
Médicaments morphiniques, LSD, amphétamines psychotropes	

HSV : Herpes simplex virus.

La prise en charge de cette complication varie selon les centres hospitaliers. Sont généralement utilisés un laxatif, le lactulose, et un antibiotique, la rifaximine. Leur efficacité reste modérée et non démontrée à l'heure actuelle.

Le lactulose est un laxatif osmotique ayant l'AMM dans le traitement symptomatique de la constipation et dans l'encéphalopathie hépatique.

Le but de l'utilisation de cette molécule dans l'encéphalopathie hépatique est d'éliminer l'excès d'ammoniaque dans l'organisme. En effet le lactulose entraîne une acidification du contenu colique ce qui déséquilibre la flore intestinale, favorisant la prolifération des bactéries acidophiles comme *Lactobacillus* et en raréfiant les bactéries protéolytiques. Ceci conduit à la rétention de l'ammoniaque dans le tube digestif et facilite donc son élimination dans les selles.

Les posologies utilisées dans l'encéphalopathie hépatique sont élevées et sont limitées par le nombre de selles par jour (2 à 3 selles molles par jour).

En traitement d'attaque, son administration se fera par sonde gastrique ou en lavement. Par sonde gastrique se sera 90 à 150 ml soit 6 à 10 sachets dilués. En lavement 20 sachets dans 700 ml d'eau tiède à garder 30 minutes à 1 heure, ceci pouvant être réitéré 12 heures plus tard si nécessaire.

Un traitement par voie orale est ensuite mis en place, à la posologie de 1 à 2 sachets 3 fois par jour.

Un suivi rapproché est nécessaire au vu des posologies utilisées. En effet du fait des diarrhées, des désordres électrolytiques peuvent survenir.(23)

La rifaximine (TIXTAR®) est un antibiotique dérivé de la rifampicine. Cet antibiotique présente l'avantage d'une absorption digestive inférieure à 1 % et donc de très rares effets secondaires systémiques.

Le spectre d'action de la rifaximine conduit à une diminution de la production d'ammoniaque par les bactéries cocci Gram +, bacilles Gram - et les anaérobies. Elle restaure de plus la flore digestive et diminue la translocation bactérienne.

La posologie est de 550 mg 2 fois par jour en cas d'encéphalopathie persistante sous lactulose.

Cette molécule n'est pas disponible en ville, mais uniquement en rétrocession hospitalière.

E) Varices œsophagiennes (VO).

Les varices œsophagiennes sont une complication fréquente des patients cirrhotiques.

Le foie à l'état cirrhotique entraîne un blocage de la circulation sanguine entre la veine porte et la veine cave inférieure, entraînant *in fine* une augmentation de la pression au niveau du tronc porte.

Cette hypertension locale conduit à un remaniement des vaisseaux sanguins avec le développement de collatérales et d'anastomoses, et dans ce cas, localisées principalement au niveau de l'œsophage et de l'estomac.

Ces collatérales se dilatent et forment ainsi les varices visibles en endoscopie.

La complication redoutée des varices œsophagiennes est la rupture de celles-ci. Elle survient chez 1/3 des patients cirrhotiques avec varices œsophagiennes.

Cette complication entraîne des saignements importants et est donc associée à une mortalité de 30 à 40 % dans les semaines suivantes. C'est la 2^{ème} cause de mortalité chez le patient cirrhotique.

Le risque de rupture est maximal lorsque la tension exercée sur les parois des varices est importante car cela entraîne une augmentation de leur diamètre.

C'est pour cela qu'un suivi par un examen endoscopique est recommandé, et sa fréquence dépend du stade des varices œsophagiennes.

En l'absence de VO (stade 0), il est recommandé de pratiquer cet examen tous les 2 à 3 ans.

Pour des VO de stade 1 (petites varices œsophagiennes), cet examen sera pratiqué tous les 1 à 2 ans.

Classification des varices œsophagiennes :

- Type 1 : varices se prolongeant au-dessous de la jonction œsogastrique sur la petite courbure gastrique.
- Type 2 : grosses tubérosités associées à des varices fundiques.

Symptômes :

- Hématémèse : émission de sang lors de vomissements.
- Méléna : évacuation de sang dans les selles.
- Choc hypovolémique : chute brutale de la tension artérielle par diminution de la quantité de sang dans l'organisme.

La prise en charge des ruptures de varices œsophagiennes (voir tableau 6) se fait exclusivement lors d'une hospitalisation, c'est une urgence vitale.

Le patient doit être à jeun, une oxygénothérapie est mise en place si nécessaire, des transfusions sont possibles en cas d'hypotension ou d'hématocrite > 25 %.

Les premières molécules administrées au patient sont des vasoconstricteurs splanchniques, pendant la période hémorragique.

Elles permettent de diminuer le débit sanguin du réseau veineux portal et donc la pression sanguine.

Leur efficacité est estimée entre 75 et 90 % dans l'arrêt de l'hémorragie active et elles démontrent une baisse de la mortalité.

Leur administration doit se faire le plus précocement possible.

Terlipressine (GLYPRESSINE®) : s'administre par voie intraveineuse (IV) à une dose de 1 à 2 mg toutes les 4 heures pendant 5 jours maximum.

Une surveillance particulière est à mettre en place lors de son utilisation, comme le suivi de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle et de la diurèse.

Somatostatine : c'est un analogue de synthèse de la somatostatine-14 naturelle entraînant l'inhibition de sécrétions exocrines et endocrines du tractus digestif. Dans le cas des ruptures de varices œsophagiennes elle est intéressante car elle réduit le débit circulatoire au niveau du territoire splanchnique.

Elle sera dans ce cas utilisée en IV longue avec un bolus de 0,25 mg, puis en perfusion continue IV à la dose de 0,25 mg/h, pendant une durée maximale de 48 heures.

Elle nécessite la surveillance de la glycémie lors de son utilisation.

Octréotide (SANDOSTATINE® / SIROCTID®) : c'est un octapeptide de synthèse dérivé de la somatostatine naturelle. Cette molécule possède les mêmes effets pharmacologiques mais a une durée d'action prolongée.

Elle s'utilise dans les ruptures de varices œsophagiennes en IV à la dose de 25 mg/h pendant 12 heures, puis en injection sous-cutanée ou au pousse seringue électrique (PSE) de 100 mg toutes les 12 heures pendant 5 jours maximum.

Son utilisation nécessite la surveillance de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle et de la diurèse.

Principalement utilisés pour la prévention des récives, les β -bloquants non cardiosélectifs ont démontré un intérêt dans l'amélioration de la survie après rupture de varices œsophagiennes.

La molécule ayant l'AMM est le propranolol (AVLOCARDYL®).
Il permet de diminuer le rythme et le débit cardiaque, le débit portal et donc la pression au niveau des collatérales.
Il est généralement utilisé à la posologie de 160 mg en une prise le matin.
A noter qu'il est important de rappeler aux patients que les traitements par β -bloquants ne doivent jamais être arrêtés brutalement.

Le traitement par β -bloquant devra être réévalué régulièrement selon l'évolution de l'insuffisance hépatique et les comorbidités du patient.
Une diminution de la posologie sera à envisager en cas de pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg, d'hyponatrémie (< 130 mmol/L) ou d'insuffisance rénale aigue.

TABEAU 6 – SYNTHÈSE DE PRISE EN CHARGE DES VARICES ŒSOPHAGIENNES

Endoscopie	Traitement étiologique	β -bloquant	Endoscopie
Pas de VO (stade 0)	++	0	0
VO de petite taille sans signe rouge (stade 1)	++	\pm	0
VO de petite taille avec signe rouge ou Child C (stade 1)	++	\pm	0
VO de grande taille (stade 2)	++	+ ou ligature	
Varices gastriques (stade 2)	++	+	Encollage

Signe rouge : zone de coloration rouge, sans relief, visible lors de l'endoscopie (signe un risque majeur d'hémorragie).

Enfin, les dérivés nitrés peuvent être utilisés, mais ces molécules ont une efficacité controversée dans la prévention des récives de rupture de varices œsophagiennes et ne sont utilisées qu'en cas de contre-indications aux β -bloquants.

F) Syndrome hépatorénal (SHR).

C'est une insuffisance rénale **fonctionnelle** compliquant une cirrhose évoluée avec ascite due à une hypoperfusion rénale par vasoconstriction artériolaire rénale majeure.

La probabilité de survenue d'un syndrome hépatorénal chez un patient cirrhotique avec fonction rénale conservée à la base, est comprise entre 10 et 18 % à 1 an, 39 à 41 % à 5 ans.

2 types :

- SHR de type 1 : créatininémie > 230 µmol/L ou clairance créatinine < 20 ml/min avec une fonction rénale qui se détériore rapidement. La survie spontanée est de 15 jours à partir du diagnostic.
- SHR de type 2 : altération de la fonction rénale plus progressive. Médiane de survie spontanée de 6 mois.

Les traitements restent limités et le plus souvent chirurgicaux. On peut proposer la pose d'un TIPS, et *in fine* la TH.

En cas de SHR de type 1 un traitement par terlipressine (1 mg 2 à 4 fois par jour) sera mis en place, associé à des perfusions d'albumine. Il est possible également d'utiliser des vasoconstricteurs (noradrénaline ou midodrine + octréotide).

G) Hépatite alcoolique aigue (HAA).

L'HAA est une complication de la cirrhose alcoolique, et touche environ 20 % de ces patients.

Le foie présente une inflammation très importante de ces tissus malgré l'arrêt de la consommation d'alcool.

Les signes cliniques sont une altération de l'état général, une douleur au niveau de l'hypocondre droit, de la fièvre et un ictère.

La biologie révèle généralement une hyperleucocytose, une cytolyse modérée, une augmentation des GGT. Et plus rarement une augmentation de la bilirubine conjuguée et une baisse du TP.

Le diagnostic se fait par PBH.(6)

La gravité de l'HAA s'évalue via le score de Maddrey qui prend en compte le TP et la bilirubine totale. L'HAA est considérée comme grave lorsque le score dépasse 32.(6)

Le traitement de l'HAA grave est la corticothérapie, avec la prednisone par exemple à la posologie de 40 mg/j pendant 1 mois.

Après 7 jours de traitement, le score de Lille doit être calculé pour différencier les patients répondeurs des non-répondeurs. Le seuil est fixé à 0,45, un patient au-dessus de ce score est considéré comme non répondeur.

Ce score se base sur la bilirubine, l'albumine et le TP et leur évolution de J0 à J7.(6)

Les patients dits « non répondeurs » présentent alors une mortalité élevée (70 % à 6 mois) et la TH est discutée en urgence.(10)

H) Carcinome hépato-cellulaire (CHC).

Ultime complication des cirrhoses hépatiques, le CHC doit être systématiquement recherché lors du diagnostic de cirrhose, puis tous les 6 mois par échographie hépatique.(6)

Son incidence est de 1 à 5 % chez un patient cirrhotique et peut rester totalement asymptomatique pendant plusieurs mois ou années.

Ajouté à l'imagerie, le dosage d'AFP doit être réalisé tous les 6 mois car lorsque sa concentration dépasse les 500 ng/ml, le diagnostic de CHC est quasi certain.(24)

Le traitement ultime et curatif d'une cirrhose décompensée est alors la TH.

3) Ordonnances type de patients ayant une cirrhose.

Pour illustrer l'ordonnance type que l'on peut rencontrer au comptoir, voici l'exemple d'un homme de 53 ans, dont la première ordonnance en annexe (Annexe 1 – page 58) date du mois d'Octobre 2018.

Cette ordonnance est :

- Nicotinamide 500 mg 1-0-1.
- Pantoprazole 40 mg 0-0-1.
- Pyridoxine + thiamine 50/250 mg 2-2-2.
- Acide folique 5 mg 1-0-0.
- Propranolol LP 160 mg 1-0-0 (objectif pouls entre 65-75 si < 65 baisser dose à 80 mg/j).
- Spironolactone 25 mg 1-0-0.
- Norfloxacin 400 mg 1-0-0.
- Nicotine 14 mg/24h 1 patch/24 heures.

Ce patient présente une cirrhose alcoolique.

La prise en charge de la continuité du sevrage alcoolique se fait par la prise de nicotinamide et de pyridoxine + thiamine pour combler la carence en vitamines B.

Le propranolol prend en charge l'hypertension portale et les varices œsophagiennes.

La spironolactone empêche l'accumulation de liquide d'ascite et/ou d'œdèmes.

Et enfin la norfloxacin est prescrit en traitement prophylactique à la suite d'une infection du liquide d'ascite.

En 2019, le patient est transplanté car la sévérité de la cirrhose est trop importante.

S'en suit la prise en charge du rejet de greffe, les patients sortant du CHRU passent tous par des séances d'éducation thérapeutique tenues par les infirmières de coordination, les pharmaciens, les psychologues et les nutritionnistes.

L'ordonnance se trouve en annexe (Annexe 2 – page 59).

- Tacrolimus 2,5 mg 1-0-0 (à 8 heure).
- Mycophénolate mofétil 500 mg 1-0-1 (8h et 20h).
- Lansoprazole 15 mg 1-0-0 (9h).
- Alfuzosine LP 10 mg 0-0-1 (21h).
- Finastéride 5 mg 1-0-0.
- Valganciclovir 450 mg 1-0-1.

- Nicotine SS 1,5 mg 1 cp à la demande.
- Complément alimentaire crème enrichie 2 par jour.

Même si la TH permet de retrouver un foie avec une fonction métabolique convenable, c'est tout un bouleversement de vie qui s'opère pour le patient. En effet la prise en charge du rejet de greffe est complexe et le patient doit comprendre et connaître de nombreuses données afin de vivre au mieux avec un nouveau foie, et pour que ce dernier soit efficient sur le long terme.

Pour résumer, un patient transplanté doit :

- Connaître le nom de ses immunosuppresseurs.
- Comprendre le rythme des prises imposés par le service, c'est-à-dire l'heure à laquelle sont pris les immunosuppresseurs, l'intervalle avec les repas, l'heure de prise des autres médicaments ...
- Savoir indiquer à tous les professionnels de santé qu'il a subi une transplantation hépatique et qu'il est sous immunosuppresseurs.
- Intégrer que les risques d'infections sont dorénavant majorés et savoir mettre en place des règles de vie permettant de les diminuer (éviter les viandes rouges saignantes, les fruits de mer crus, laver fruits et légumes, désinfecter rapidement une plaie ...).
- Se protéger impérativement du soleil et prendre des rendez-vous réguliers avec un dermatologue.
- Porter un masque si l'éviction de lieux avec beaucoup de population n'est pas possible.
- Comprendre que l'automédication est désormais interdite, demander toujours conseil au médecin ou pharmacien.
- Le pamplemousse et l'alcool sont les deux produits à bannir.

Autre exemple, celui d'une femme de 70 ans, avec un IMC de 25,2 (léger surpoids), une créatinine de 72 $\mu\text{mol/L}$ prise en charge au CHRU pour décompensation de sa cirrhose.

L'ordonnance de sortie se trouve en annexe (Annexe 3 – page 60) et est la suivante :

- Rifaximine 550 mg 1-0-1.
- Furosémide 40 mg 1-0-0.
- Lactulose 10 g 1-1-1.
- Spironolactone 50 mg 1-0-0.

Les deux diurétiques sont prescrits afin de limiter l'apparition d'ascite et d'œdème. Le furosémide a été ajouté à la spironolactone qui semblait être insuffisante. Une surveillance de la tension artérielle ainsi que du ionogramme devra être effectuée de manière régulière.

La rifaximine a été délivrée par la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'hôpital puisque non disponible en pharmacie de ville. Combinée au lactulose ce médicament permet d'éliminer les toxines au niveau du colon afin de limiter l'apparition d'encéphalopathie hépatique.

IV) Conseils à l'officine et adaptations posologiques.

1) Conseil officinal.

A) Mesures hygiéno-diététiques.

Il est primordial de protéger le patient et de l'éduquer envers le risque infectieux. L'hygiène de base, les soins bucco-dentaires et les soins cutanés doivent être renforcés.

En effet les infections touchant le patient cirrhotique sont plus fréquentes et plus graves que dans la population générale et risquent d'entraîner une décompensation de la cirrhose.

Il est important de rappeler au patient qu'en cas de suspicion d'infection (fièvre, frissons ...) il doit au plus vite consulter un médecin qui pourra le faire hospitaliser si nécessaire.

Concernant la vaccination, il a été observé lors d'études une moins bonne réponse du système immunitaire selon la sévérité de la cirrhose. Il est donc recommandé de vacciner le plus tôt possible contre l'hépatite A, l'hépatite B, la grippe et les infections à pneumocoques pour améliorer la protection.

Le schéma vaccinal n'est pas modifié.

Pour les vaccins vivants atténués capables de proliférer dans l'organisme, il existe le même risque pour le patient cirrhotique que pour un patient immunodéprimé. Une évaluation du rapport bénéfice / risque est nécessaire.(2)

Il est aisé de conseiller un patient venant régulièrement au comptoir pour sa prise en charge d'ascite ou d'infection de liquide d'ascite. Une pesée régulière, chaque semaine idéalement, permet de détecter précocement une récurrence d'ascite. A savoir qu'une prise de poids de 3 kg ou plus en moins d'une semaine signe généralement la reconstitution de l'ascite, et donc une consultation rapide est nécessaire.(25)

Le pharmacien, profitant de voir régulièrement son patient au comptoir, peut participer activement à la recherche et au traitement d'une dénutrition. En effet chaque officine dispose généralement d'une gamme de compléments nutritionnels riches en protéines et hypercaloriques pouvant être proposés au patient. L'idéal étant ensuite de l'inviter à prendre rendez-vous chez son médecin (spécialiste ou généraliste) pour qu'une prescription puisse être fournie.

Comme dans la population générale, il est nécessaire de corriger une carence possible en vitamine D, surtout en période hivernale.

Eviter tout médicament hépatotoxique dans le conseil officinal et vérifier qu'il n'y en ait pas de prescrit au patient.

B) Alimentation.

Le patient doit limiter les protéines animales (viande rouge, poisson, fromage, œuf). Pour contrebalancer ce déséquilibre, il peut augmenter les apports en protéines végétales (spiruline, épeautre, sarrasin).

Les apports en sodium doivent aussi être limités pour éviter l'accumulation de liquide d'ascite au niveau de la cavité abdominale.

Les recommandations actuelles sont < 5 g/j de chlorure de sodium, donc un régime modérément désodé.

Toute substance alcoolisée, qui aggrave l'état hépatique, est à éviter (voire proscrire).

L'OMS définit les seuils sous lesquels le risque de développer une pathologie hépatique est faible, 20 g par jour chez la femme, contre 30 chez l'homme (1 verre standard = 10 g = 12 cl de vin = 25 cl de bière).(1)

De nouvelles recommandations sont publiées depuis 2019 par Santé Publique France, limitant la consommation d'alcool dans la population générale à moins de 10 verres par semaine, moins de 2 verres par jour et 2 jours sans alcool.(6)

Une perte de poids est recommandée chez les patients en surpoids ou obésité, associée à une normalisation du bilan lipidique et de la glycémie, surtout pour les patients souffrant d'une cirrhose NASH.(9)

Pratiquer une activité physique régulière et adaptée peut accompagner ces changements de régime alimentaire.

C) Phytothérapie et aromathérapie.

Que peut-on conseiller pour un patient présentant une insuffisance hépatocellulaire ? Que ce soit pour une demande directe pour cette pathologie ou pour tout autre symptôme ?

La prudence est de mise, le foie a un rôle majeur dans le métabolisme de ces thérapeutiques là également. Or les études sont peu nombreuses et les laboratoires commercialisant ces produits sont généralement frileux à l'utilisation de leur gamme chez des patients atteints de troubles hépatiques.

Voici quelques exemples de plantes pouvant être conseillées pour des pathologies digestives, avec une visée plus particulière sur le foie.

Artichaut :

- Nom latin : *Cynara scolymus*.
- Propriétés : stimule la formation de la bile (via la cynarine et l'acide chlorogénique), protecteur des cellules hépatiques, diurétique.
- Contre-indications : calculs biliaires.



Bardane :

- Nom latin : *Arctium lappa*.
- Propriétés : draineur du foie, nettoie l'organisme des toxines.

Boldo :

- Nom latin : *Peumus boldus*.
- Propriétés : hépato-protecteur, la boldine est un alcaloïde ayant des propriétés cholagogue⁶ et cholérétique⁷.
- Contre-indications : calculs biliaires.

Chardon-marie :

- Nom latin : *Silybum marianum*.
- Propriétés : la silymarine (flavanolignanes) protège et aide à la régénérescence des cellules hépatiques. Cette plante a bénéficié d'études dans les hépatites toxiques et virales ainsi que dans les cirrhoses. En est ressorti une réduction du stress oxydatif diminuant le dépôt de collagène responsable de la fibrose.
- Utilisation sur 15 jours maximum.
- Contre-indications : obstruction des voies biliaires.



Desmodium :

- Nom latin : *Desmodium adscendens*.
- Propriétés / indications : jaunisse (ictère dans les hépatites virales). Cette plante a bénéficié d'études cliniques concernant son action régulatrice des transaminases (ALAT, ASAT) qui s'apparenterait à un effet protecteur et régénérant pour les cellules du foie.

Fumeterre :

- Nom latin : *Fumaria officinalis*.
- Propriétés : dépurative, diurétique, spasmolytique, bénéfique sur le flux biliaire, régule le fonctionnement hépato-biliaire.
- Contre-indications : calculs biliaires.

Pissenlit :

- Nom latin : *Taraxacum officinale*.
- Propriétés : cholérétique.
- Contre-indications : obstruction des voies biliaires.

Radis noir :

- Nom latin : *Raphanus sativus*.

⁶ Facilite l'évacuation de la bile.

⁷ Stimule la formation de la bile.

- Propriétés : cholagogue, augmente la quantité et la fluidité de la bile, antispasmodique des voies biliaires, draineur hépato-biliaire.
- Contre-indications : calculs biliaires.

Romarin :

- Nom latin : *Rosmarinus officinalis*.
- Propriétés : stimule la vésicule biliaire, favorise la détoxification du foie.

Chrysanthellum :

- Nom latin : *Chrysanthellum indicum* var *afroafricanum*.
- Propriétés : cholérétique, hépato-protecteur, anti-radicaux libres.
- Indications : dysfonctionnement hépato-biliaire, intoxications hépatiques telles que cirrhose, hépatite ou iatrogène, calculs biliaires de petites tailles.

Ces plantes peuvent être conseillées, avec précaution chez les patients présentant une cirrhose compensée.

Il existe tout de même des plantes à ne pas utiliser chez ces patients car elles présentent une hépatotoxicité directe.

Ce sont entre autres :

- Le seneçon (*Senecio vulgaris*).
- Le tussilage (*Tussilago farfara*).
- La bourrache (*Borago officinalis*).
- La consoude (*Symphytum*).
- Le chardon à glu (*Carlina gummifera*).
- La germandrée petit chêne (*Teucrium chamaedrys*).

L'utilisation des plantes étant souvent considérée par la population comme une médecine alternative, naturelle et sans danger, il faut souvent questionner les patients et dans l'idéal regarder l'historique des délivrances.

De même que les médicaments, la phytothérapie bénéficie d'un organisme de surveillance, tout effet indésirable doit être déclaré.

Concernant l'aromathérapie, leur conseil vis-à-vis des patients cirrhotiques sera mené de la même manière que pour la phytothérapie.

L'utilisation d'huiles essentielles par voie cutanée est possible, tout en respectant les modalités d'usage valables pour tous (dilution dans une huile végétale, attention aux huiles essentielles photosensibilisantes / dermocaustiques ...).

Par voie orale, certaines familles chimiques seront à éviter car elles présentent une hépatotoxicité.

Pour les patients cirrhotiques, ces huiles essentielles hépatotoxiques seront contre-indiquées (ci-dessous la liste non-exhaustive des huiles essentielles à ne pas utiliser chez un patient présentant une cirrhose).

Phénols :

- Molécules : thymol, carvacrol, eugénol.
- Huiles essentielles :
 - Thym à thymol (*Thymus zygis*).
 - Thym à carvacrol.
 - Origan compact (*Origanum compactum*).
 - Sarriette des montagnes (*Satureja montana*).
 - Clou de girofle (*Syzygium aromaticum*).
- Précautions d'emploi : les composés chimiques à noyau benzénique oxydé subissent un métabolisme hépatique catalysé par le CYP2E1 conduisant à la formation de quinones, catéchols et quinone-imines qui sont hépatotoxiques.(26)
Ne pas utiliser en cas d'hépatite (quelle que soit l'étiologie), de cirrhose ou d'insuffisance hépatique.

Aldéhydes aromatiques :

- Molécule : cinnamaldéhyde.
- Huiles essentielles :
 - Cannelle de Ceylan (*Cinnamomum verum*).
- Précautions d'emploi : l'hépatotoxicité de ces huiles implique l'association à une autre huile essentielle hépatoprotectrice.
Son utilisation chez les patients atteints de cirrhose ou d'hépatite est déconseillée.

Ethers :

- Molécules : méthylchavicol (estragole), trans-anéthole.
- Huiles essentielles :
 - Basilic (*Ocimum basilicum*).
 - Estragon (*Artemisia dracuncululus*).
 - Fenouil (*Foeniculum vulgare*).
 - Anis vert (*Pimpinella anisum*).
- Précautions d'emploi : au vu de leur hépatotoxicité, leur usage est déconseillé en cas d'hépatite ou de cirrhose.

Huile essentielle de menthe pouillot : cette huile essentielle est riche en pulégone et est reconnue pour sa grande toxicité hépatique car responsable de nombreux cas d'hépatite.

La pulégone vient inhiber la détoxification hépatique conduisant à une accumulation de toxines dans l'organisme.

Ces huiles peuvent être utilisées dans la population générale, mais en association avec des huiles essentielles hépatoprotectrices.

Les huiles essentielles à visée hépatoprotectrices :

- Carotte sauvage (*Daucus Carota*).
 - Propriétés : détoxifiant hépatorénal, régénérant hépatocellulaire.

- Indications : insuffisance hépatobiliaire, cirrhose, hépatite, détoxification
...
- Usage déconseillé en cas d'antécédent de cancer (penser au patient avec un CHC qui souhaiterait améliorer ses symptômes).
- Romarin CT verbénone (*Rosmarinus officinalis* CT verbenone).
 - Propriétés : draineur hépatique, régénérant des cellules du foie.(27)
- Citron (*Citrus limon*).
- Thym à thyanol.

Huiles essentielles cholagogues et cholérétiques :

- Camomille romaine (*Chamaemelum nobile*).
- Romarin ABV (*Rosmarinus officinalis* L.).
- Aneth (*Anethum graveolens*), indiquée en cas d'insuffisance hépatobiliaire.
- Menthe poivrée (*Mentha piperita*).
- Livèche (*Levisticum officinale*), détoxifiant hépatorénal, stimulant hépatobiliaire, indiquée en cas d'insuffisance hépatique ou encore de séquelles d'hépatites. Cependant son utilisation doit se faire sur une durée courte (< 10 jours).

2) Les principales adaptations posologiques à repérer.

En cas de cirrhose non compliquée, la plupart des médicaments s'utilisent à posologie standard.

Le risque dans l'utilisation de certains médicaments chez un patient cirrhotique réside dans la diminution du métabolisme hépatique et/ou d'une susceptibilité au produit accrue (tableau 7).

TABLEAU 7 - LISTE DES MEDICAMENTS MOINS METABOLISES OU AVEC UNE SUSCEPTIBILITE ACCRUE CHEZ UN CIRRHOTIQUE

Source : Recommandations professionnelles HAS 2007 - Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications

AINS	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
Antidépresseurs tricycliques	Isoniazide
Antivitamines K	Lincomycine
Antirétroviraux ^(b)	Métronidazole
Barbituriques	Péfloxacin
Benzodiazépines ^(c)	Pyrazinamide
Carbamates	Rifampicine
Clindamycine	Sulfamides
Cyclines	Théophylline
Flécaïnide	

^(a) Conformément au résumé des caractéristiques du produit ; ^(b) Chez les patients atteints de cirrhose virale B ou C : Cf. Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2006. Recommandations du groupe d'experts. Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 2006 ; ^(c) L'utilisation de composés conjugués (oxazépam, lorazépam) est à privilégier.
© 2005 AFEF

En effet en cas de prise chronique, les concentrations plasmatiques augmentent progressivement jusqu'à atteindre un plateau. Chez un patient cirrhotique, le métabolisme étant diminué on considère que le plateau est atteint jusqu'à 5 demi-vies plus tard.

Par exemple, pour une benzodiazépine avec une demi-vie d'élimination de 24 à 48 heures, le plateau sera atteint en 5 à 10 jours chez un sujet sain. Chez un patient en insuffisance hépatocellulaire, ce plateau n'arrivera que 25 jours après. Le risque d'atteindre la zone de toxicité par augmentation des posologies pour obtenir l'effet escompté est plus importante.

L'automédication est clairement déconseillée, c'est l'un des premiers points à aborder avec un patient récemment diagnostiqué. Principalement les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'aspirine. Les AINS sont associés à une aggravation du risque de syndrome hépatorénal ainsi qu'à une augmentation des risques de saignement lorsque le patient présente des varices œsophagiennes.

Lorsque l'on regarde les résumés des caractéristiques produits (RCP), la plupart des patients cirrhotiques ou ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire sont exclus des études cliniques. L'utilisation du médicament chez ces patients est considérée à prendre avec précaution voire déconseillée, et ce de manière systématique.

Contrairement à l'insuffisance rénale où les adaptations posologiques sont clairement identifiées, il est très difficile d'établir des normes concernant l'insuffisance hépatocellulaire et l'impact qu'elle a sur chaque molécule.

En fonction de la classification *via* le score de Child-Pugh, certaines classes médicamenteuses sont contre-indiquées (tableau 8).

TABLEAU 8 - LISTE NON-EXHAUSTIVE DES MEDICAMENTS CONTRE-INDIQUES

Source : Recommandations professionnelles HAS 2007 – Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications

Neurosédatifs et psychotropes ^(b) Aminosides Anti-inflammatoires non stéroïdiens Antirétroviraux ^(c) Antivitamines K	Ergotamine Inhibiteurs de l'enzyme de conversion Tétracyclines et dérivés
--	---

^(a) Conformément au résumé des caractéristiques du produit ; ^(b) Antémétiques centraux compris ; ^(c) Chez les patients atteints de cirrhose virale B ou C : Cf. Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2006. Recommandations du groupe d'experts. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2006.

© 2005 AFEF

Mais cette classification seule ne suffit pas, il y a une grande variabilité intra- et inter-individuelle, que ce soit dans les systèmes métaboliques impactés, dans leur intensité d'inactivité, puis plus globalement dans les différences de fonctionnement du foie entre chaque individu (exemple des métaboliseurs lents / rapides / ultra-rapides). Si l'on s'intéresse à la clairance hépatique, donc au volume sanguin épuré d'une substance X par unité de temps, on remarque qu'elle dépend de 3 facteurs. Premièrement de l'efficacité des systèmes enzymatiques hépatiques, qui peut être impacté de manière différente selon la pathologie hépatique, sa sévérité ...

Deuxièmement du débit sanguin hépatique, en effet en cas d'hypertension portale on peut observer une variation du débit. Et pour finir cette clairance dépend de la fraction libre du médicament étudié.

Dans la continuité de ces grandes variabilités, l'insuffisance hépatocellulaire modifie aussi bon nombre de paramètres pharmacocinétiques.

L'ascite par exemple, relève d'une rétention hydro-sodée qui augmente donc le volume de distribution des médicaments hydrosolubles.

On remarque également une diminution des synthèses protéiques, comme par exemple l'albumine qui est une protéine majeure dans la liaison aux médicaments. *In fine*, on observe une diminution de la fraction liée aux protéines plasmatiques conduisant à une augmentation de la fraction libre qui est la fraction active du médicament.

En cas d'ictère, donc de cholestase, les médicaments éliminés par voie biliaire verront leur demi-vie d'élimination augmenter.

L'insuffisance hépatocellulaire impacte également les paramètres pharmacodynamiques.

Par exemple, concernant la morphine on observe une augmentation des liaisons aux récepteurs opioïdes conduisant à une hypersensibilité du système nerveux central à cette molécule.

Une moindre sensibilité aux diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide, pirétanide) par diminution de la sécrétion de métabolites actifs tubulaires est à noter.

Il se révèle alors extrêmement fastidieux d'établir des normes pour chaque médicament dans l'insuffisance hépatique.

Il existe tout de même des recommandations approuvées sur certaines familles de médicaments, les médicaments hépatotoxiques doivent être évités ainsi que les formes à libération prolongée (LP).

L'utilisation de médicaments présentant un coefficient d'extraction hépatique élevé devra conduire à une diminution de la dose initiale. Et pour ceux ayant un coefficient d'extraction hépatique faible une réduction et un espacement des posologies sera instauré pour des traitements au long cours.(28)

Pour conclure, dans tous les cas l'instauration de nouvelles molécules chez un patient cirrhotique se fera sous surveillance étroite et au cas par cas.

A) Antibiotiques, antiviraux, antifongiques.

Utilisation à posologie standard dans la plupart des cas.

Les aminosides (gentamicine, amikacine ...) sont contre-indiqués car leur toxicité rénale est majorée en cas de cirrhose ou d'insuffisance hépatocellulaire.(28)

Céphalosporines : pas d'adaptation posologique, excepté pour le céfotaxime et la ceftriaxone qui présentent un risque de surdosage et dont il est recommandé de faire une mesure du résidu sanguin régulièrement.(28)

Pénicillines : on considère que la demi-vie de ces molécules est augmentée de 25 % en cas d'insuffisance hépatocellulaire, mais pour autant une adaptation de la posologie ou un espacement des doses à administrer n'est pas recommandé.

Quinolones : ces antibiotiques présentent une forte concentration dans la bile, et donc voient leur demi-vie d'élimination augmenter en cas d'insuffisance hépatique.

Macrolides : connus pour être des inhibiteurs enzymatiques du CYP450, leur utilisation implique surtout une surveillance des interactions médicamenteuses. En plus de l'insuffisance hépatique, elles impactent les concentrations plasmatiques et la demi-vie d'autres médicaments, comme par exemple les benzodiazépines.(28)

Azolés : concernant ces molécules, la posologie sera à diminuer de 15 % environ si elles sont utilisées en traitement de fond.

Amphotéricine B : cette molécule présente une toxicité hépatique dose-dépendante, mais son utilisation en ville reste limitée à la forme orale qui présente un passage systémique extrêmement faible permettant une utilisation à posologie standard.

Ganciclovir et aciclovir : ces molécules ne présentent pas de liaison aux protéines plasmatiques et sont peu métabolisées par le foie, aucune adaptation des posologies n'est nécessaire.(28)

B) Antalgiques.

Paracétamol : pour une cirrhose non compliquée, la posologie maximale journalière est de 3 g, avec un intervalle entre deux prises de 6 heures.

Son hépatotoxicité (liée à l'accumulation d'un métabolite, la N-acétyl-p-benzoquinone imine = NAPQI) est plutôt observée chez les patients avec une cirrhose alcoolique, lorsque l'abstinence n'est pas respectée.

Dans les résumés des caractéristiques produit (RCP) du DOLIPRANE®, on retrouve une contre-indication à son utilisation chez les patients avec une insuffisance hépatocellulaire sévère.

On retiendra donc que pour un patient Child A, dans l'idéal le paracétamol sera utilisé à la posologie de 500 mg toutes les 6 heures avec un maximum de 4 prises par jour, ou 1 g 3 fois par jour. Pour les patients Child B ou C le paracétamol est en théorie contre-indiqué.

Morphine : en cas de cirrhose compensée, les propriétés pharmacocinétiques ne sont pas modifiées et ne nécessitent donc pas d'adaptation posologique.(28)

En revanche, lorsqu'il y a une insuffisance hépatocellulaire, sa demi-vie est augmentée ce qui impose un espacement des prises afin de laisser le temps à l'organisme de l'éliminer.

Il a été également démontré que le système nerveux central d'un patient cirrhotique décompensé présente une hypersensibilité vis-à-vis des récepteurs opioïdes, majorant les effets centraux de la morphine (dépression centrale, dépression respiratoire ...).

Fentanyl : utilisation standard chez un patient présentant une cirrhose compensée. Par contre, son utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatocellulaire terminale (Child C).(28)

C) Diabétologie.

Metformine : cette molécule peut être utilisée sans risque chez les patients Child A, à posologie usuelle.

Cependant, l'insuffisance hépatique est un facteur de risque d'acidose lactique, qui est également l'un des effets indésirables de la metformine. La prescription de ce biguanide sera donc à éviter chez les patients au stade Child B ou C.(29)

Sulfamides hypoglycémiants : ce sont des médicaments en théorie hépatotoxiques, mais ceux actuellement commercialisés, comme le glibenclamide ou encore le glimépiride le sont rarement.

Malgré cela, cette famille ne sera que peu utilisée chez les patients présentant une cirrhose, il leur sera préféré l'insuline.

Prenons pour exemple le gliclazide, où les RCP contre-indiquent son utilisation lors d'insuffisance hépatique sévère. En effet chez un patient cirrhotique où la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de cette molécule sont modifiées, le risque d'hypoglycémie est majoré et prolongé.(30)

Inhibiteurs des alpha-glucosidases : chef de file de cette famille, l'acarbose peut être utilisé en cas de cirrhose non compliquée. Sa prescription dans ce cas est tout de même limitée.

Lors de son utilisation chez de tels patients, il est recommandé de procéder à un bilan hépatique régulier pendant la première année.

L'acarbose est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.(31)

D) Sphère cardio-vasculaire.

Statines : pas d'adaptation posologique pour une cirrhose non compliquée.

E) Système nerveux central.

Benzodiazépines : leur utilisation est possible, mais le principe de précaution est à renforcer.

Pour certaines benzodiazépines comme le diazépam, l'insuffisance hépatique liée à la cirrhose entraîne un moins bon métabolisme par oxydation conduisant à un surdosage potentiel par allongement de la demi-vie d'élimination.(28)

Il est donc plutôt recommandé, également dans le sevrage alcoolique, l'utilisation en 1^{ère} intention de l'oxazépam puisque son métabolisme n'est pas modifié en cas de cirrhose / insuffisance hépatique.(2)

Dans les RCP de l'alprazolam, dont la demi-vie est longue (10 à 20 heures), une insuffisance hépatique sévère aiguë ou chronique contre-indique son utilisation, car potentialise un état encéphalopathique. Ceci s'explique par une augmentation des concentrations en récepteurs au GABA lors d'une encéphalopathie, qui sont les récepteurs où se fixent les benzodiazépines.(28)

Pour résumer concernant les benzodiazépines, l'oxazépam sera utilisé dans le sevrage alcoolique, ou prescrit en 1^{ère} intention en cas de troubles anxieux. Les autres seront utilisées quasiment exclusivement au cours d'hospitalisation car un monitoring est facilement réalisable.

Anticonvulsivants : leur prescription et utilisation doivent être prudentes car ce sont des molécules (phénobarbital, acide valproïque ...) pouvant se lier très fortement aux protéines plasmatiques et donc étant impactées par une insuffisance hépatocellulaire. L'idéal est un suivi régulier des taux résiduels de ces médicaments ainsi qu'un bilan hépatique plus régulier.

Ce sont aussi, pour la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et l'acide valproïque, des inducteurs enzymatiques. Leur effet est donc modifié par les modifications de fonctionnement du foie cirrhotique.(28)

Le risque dans l'utilisation de certaines de ces molécules réside dans le fait qu'une accumulation dans l'organisme peut conduire à des symptômes ressemblant à l'encéphalopathie hépatique. Et que l'arrêt de la molécule, aussi rapide soit-elle, ne montrera pas d'amélioration immédiate puisque le foie ne fonctionnant pas correctement, la molécule ne sera pas éliminée aussi rapidement que chez un sujet sain.

Il existe des registres sur les médicaments hépatotoxiques (HEPATOX© ou LIVERTOX©) qui permettent d'évaluer l'intérêt de prescription de tel ou tel médicament.

Mais il est trop complexe de créer des tableaux d'adaptations posologiques en fonction de chaque médicament pour chaque grade de sévérité.

3) Mise en place d'une fiche d'information pour les pharmaciens d'officine.

L'élaboration de cette fiche a pour but de faciliter la diffusion des connaissances vis-à-vis de la prise en charge des patients cirrhotiques, et d'améliorer leur suivi en ville.

Peu connu dans le réseau officinal, le pharmacien a pourtant toute sa place dans la prise en charge de ces patients afin de les accompagner au mieux en dehors des hospitalisations.

Cette fiche est alors une synthèse des conseils essentiels au comptoir des patients atteints de cirrhose.

Elle se doit d'être accessible et consultable rapidement, par les pharmaciens, préparateurs et étudiants afin de répondre à toute interrogation des patients se présentant au comptoir.

Les points principaux qu'elle aborde sont la définition de la pathologie, les causes possibles, les complications et leur prise en charge, puis les conseils possibles ou non que pourra proposer le pharmacien au patient.

Cette fiche se trouve en annexe (Annexe 4 – pages 61 à 63) de cette thèse.

Conclusion

La médecine et la pharmacie n'ont pas fini d'évoluer et c'est ce qui rend cette pratique si intéressante.

La recherche est active dans tous les domaines et nous laisse envisager des perspectives d'évolution dans la prise en charge des patients atteints de pathologies hépatiques.

La médecine est toujours plus fine et spécifique, la recherche sur le foie, les cytochromes, les allèles qui nous définissent n'en est qu'à son début.

Les thérapeutiques médicamenteuses sont également de plus en plus personnalisées, et nous pouvons penser qu'un jour nous saurons adapter chaque médicament pour chaque patient grâce à nos connaissances sur la pharmacogénomique.

Annexes

Annexe 1 - Ordonnance de M X du 18 Octobre 2018	58
Annexe 2 - Ordonnance de M X de Janvier 2020 après transplantation	59
Annexe 3 - Ordonnance Mme T	60
Annexe 4 - Fiche d'information à destination des pharmaciens.....	61

ANNEXE 1 - ORDONNANCE DE M X DU 18 OCTOBRE 2018

CENTRE HOSPITALIER [REDACTED]
Rue [REDACTED]
37 [REDACTED] **N° FINESS 37** [REDACTED]
UNITE DE MEDECINE

Hospitalisation ☎ Méd A [REDACTED]
 ☎ Méd B [REDACTED]
 Fax [REDACTED]
 Consultations externes ☎ [REDACTED]
 N° FINESS [REDACTED]

M. [REDACTED]

Né le [REDACTED] 1966

Le : 18/10/2018

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)

(AFFECTION EXONERANTE)

NICOBION 500MG CPR PELLICULE (=NICOTINAMIDE) (Nicotinamide 500 mg comprimé) : 1 COMPRIME 8h00, 1 COMPRIME 20h00 pendant 30 jours

PANTOPRAZOLE (INIPOMP) 40MG CPR GASTRO-RESIST ANT (IPP) (Pantoprazole 40 mg comprimé gastro-résistant) : 1 COMPRIME 19h00 pendant 30 jours

VITAMINE B1 B6 CP (PRINCI-B) (Pyridoxine 50 mg + Thiamine 250 mg comprimé) : 2 COMPRIME 8h00, 2 COMPRIME 12h00, 2 COMPRIME 19h00 pendant 30 jours

ACIDE FOLIQUE 5MG CPR = SPECIAFOLDINE (Acide folique 5 mg comprimé) : 1 COMPRIME 8h00 pendant 15 jours

PROPRANOLOL RATIOPHARM LP 160MG GELULE (=AVLOCARDYL LP 160) (Propranolol 160 mg gélule à libération prolongée) : 1 GELULE 8h00 pendant 30 jours - condition d'administration : objectif pouls entre 65-75 si < 65 baisser dose avlocardyl à 80mg/jour

SPIRONOLACTONE (ALDACTONE) 25MG CPR PELLICULE SECABLE (Spironolactone 25 mg comprimé) : 1 COMPRIME 8h00 pendant 30 jours

NORFLOXACINE 400MG CPR PELLICULE (NOROXINE) (Norfloxacin 400 mg comprimé) : 1 COMPRIME 8h00 pendant 13 jours

NICOTINE 14MG/24H DISP TRANSD SACH (Nicotine 14 mg/24 h dispositif transdermique) : 1 P ATCH TRANSDERMIQUE toutes les 24 heures pendant 30 jours

Dr [REDACTED]

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée

(MALADIES INTERCURRENTES)

Pharmacie des [REDACTED]

Docteurs en Pharmacie [REDACTED]

Tél. [REDACTED]



SERVICE DE CHIRURGIE DIGESTIVE ET ENDOCRINIENNE

Professeur [REDACTED]

Chef de Service

HÔPITAL [REDACTED]

Hospitalisation ☎ [REDACTED] - Fax [REDACTED]

Secrétariat Pr [REDACTED] - Dr [REDACTED] - Dr [REDACTED] ☎ : [REDACTED]

Pr [REDACTED]
Chirurgien des Hôpitaux

N° RPPS : [REDACTED]

[REDACTED] le 15/01/2020,

Mr [REDACTED]

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONÉRANT)

- **ADVAGRAF** (Tacrolimus) 2.5 mg le matin à 8h (non substituable)
- **CELLCEPT** (Mycophénolate mofétil) 500 mg le matin à 8h et 500 mg le soir à 20h *Sans croquer, ni écraser (non substituable)*
- **LANSOPRAZOLE** 15 mg le matin (à 9h) (non substituable)
- **XATRAL LP** 10 mg le soir (à 21h)
- **FINASTERIDE** 5 mg le matin PO
- **ROVALCYTE** 450 mg le matin et 450 mg le soir (début vers le 25/10)
- **NICOPASS** Sans sucre menthe comprimés 1.5mg bucc : 1 comprimé à la demande
- **FRESUBIN** crème enrichi 2 par jour

QSP 3 mois

Dr [REDACTED]

Pr [REDACTED]

Dr [REDACTED]
Centre de Transplantation Hépatique
Hôpital [REDACTED] - CHU [REDACTED]
RPPS : [REDACTED]


Merci d'adresser toute votre correspondance à :
Service de Chirurgie Digestive et Endocrinienne – Unité A
Hôpital [REDACTED] - CHRU [REDACTED] - ☎ [REDACTED]

PRENDRE EN CHARGE UN PATIENT CIRRHOTIQUE


Fiche pharmacien

CIRRHOSE

Inflammation chronique du foie qui détruit les cellules hépatiques, crée une fibrose encerclant les nodules anormaux qui se sont formés par la régénération anarchique des cellules hépatiques détruites.




CAUSES




- Cirrhose alcoolique (70 %)
- Cirrhose virale (hépatite B et C) (20 %)
- Cirrhose NASH (5 %)
- Autres (5 %)

RISQUES

Insuffisance hépatocellulaire (impact le métabolisme des médicaments)
Infections
Hypertension portale, varices oesophagiennes
Ascite, oedèmes, encéphalopathie hépatique
Carcinome hépatocellulaire



BILAN BIOLOGIQUE



- ASAT / ALAT augmentées
- TP et facteur V diminués
- Déficit en albumine
- GGT, PAL, bilirubine totale souvent augmentées
- NFS-plaquettes pouvant être normale ou thrombopénie.

DIAGNOSTIC PAR IMAGERIE
COUPLÉ À UNE PBH (PONCTION-BIOPSIE HÉPATIQUE)

Fiche élaborée par
Emmanuelle SCHULER.

PRENDRE EN CHARGE UN PATIENT CIRRHOTIQUE

Fiche pharmacien

PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE

Propranolol -> hypertension portale, varices oesophagiennes
Lactulose -> encéphalopathie hépatique
Spironolactone -> ascite, oedèmes
Furosémide -> ascite, oedèmes
Rifaximine -> encéphalopathie hépatique
Norfloxacine -> infection de liquide d'ascite



LES CONTRE-INDICATIONS



Paracétamol si > 3 g/j
AINS et aspirine
Benzodiazépines à demi-vie longue

Impact du métabolisme d'une grande partie des médicaments, pour certains il sera nécessaire de diminuer la dose ou d'espacer les prises pour laisser le temps à l'organisme d'éliminer le médicament

PHYTOTHÉRAPIE

Ne pas conseiller :

- Seneçon
- Tussilage
- Bourrache
- Consoude
- Chardon à glu
- Germandrée petit chêne



AROMATHÉRAPIE



Ne pas conseiller :

- Thym à thymol
- Thym à carvacrol
- Origan compact
- Sarriette des montagnes
- Clou de girofle
- Cannelle de Ceylan
- Anis vert
- Estragon.

POUR LE RESTE, CONSEILLER AVEC PRUDENCE
SE RENSEIGNER SUR LA SÉVÉRITÉ DE LA CIRRHOSE

Fiche élaborée par
Emmanuelle SCHULER

PRENDRE EN CHARGE UN PATIENT CIRRHOTIQUE

Fiche pharmacien

HYGIÈNE DE VIE

Arrêt des consommations de toxiques
(alcool, drogues, médicaments / plantes
hépatotoxiques)
Perte de poids en cas de cirrhose NASH
Équilibre alimentaire
Boire 2 L d'eau par jour
Hygiène buccale à renforcer



AUTOMÉDICATION

Déconseillée !
Toujours demander conseil à un médecin
ou pharmacien
Informez les différents professionnels
de santé de la pathologie et de sa
sévérité.

EN CAS D'ASCITE

Régime modérément désodé (< 5 g/j)
Pesée régulière (si > 3 kg consulter
rapidement)



VACCINATION

Rattrapage vaccinal si besoin
Hépatites A et B
Grippe, pneumocoque
Vaccins vivants atténués au cas par cas
selon la sévérité de l'insuffisance
hépatocellulaire.

Liste des figures

Figure 1 – Anatomie hépatique	12
Figure 2 - Circulation lobulaire	13
Figure 3 - Métabolisme du glucose	15
Figure 4 - Comparaison d'un foie sain à un foie cirrhotique	18
Figure 5 - Angiome stellaire.....	21
Figure 6 - Complications possibles de l'hypertension portale	31
Figure 7 - Prothèse utilisée lors d'un TIPS	32
Figure 8 - Localisation du liquide d'ascite	33

Liste des tableaux.

Tableau 1 – Éléments permettant de différencier les principales étiologies d'une cirrhose.....	20
Tableau 2 - Calcul du score de Child-Pugh	23
Tableau 3 - Résumé des médicaments du sevrage alcoolique.....	28
Tableau 4 - Différentes antibiothérapies recommandées lors d'une ILA.....	34
Tableau 5 - Diagnostics différentiels de l'encéphalopathie hépatique	37
Tableau 6 – Synthèse de prise en charge des varices œsophagiennes.....	40
Tableau 7 - Liste des médicaments moins métabolisés ou avec une susceptibilité accrue chez un cirrhotique.....	49
Tableau 8 - Liste non-exhaustive des médicaments contre-indiqués	50

Bibliographie

1. Foie - Voies biliaires. <https://www.slideshare.net/mutangachuk/foie-et-voies-biliaires-60662622>
2. Recommandations HAS suivi cirrhose.pdf. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/surveillance_cirrhose_-_recommandations_2008_02_13__17_41_31_104.pdf
3. Cirrhose [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 24 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/cirrhose>
4. HAS recommandations professionnelles - critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/diagnostic_cirrhose_-_recommandations.pdf
5. VIDAL - Cirrhose - Prise en charge [Internet]. [cité 24 oct 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/3399/cirrhose/prise_en_charge/
6. Jean-David ZEITOUN, Ariane CHRYSSOSTALIS, Jérémie LEFEVRE. Hépatologie Gastro-entérologie Chirurgie viscérale. VERNAZOBRES GREGO. (iKB).
7. La NASH ou Stéatohépatite Métabolique [Internet]. [cité 13 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/nash.html/>
8. Leclercq I, Sempoux C. Hépatopathie non alcoolique: de la stéatose à la cirrhose. Acta Endosc. 1 juin 2006;36(3):299-314.
9. guide_medecin_cirrhoses_final_web_novembre_2008.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-11/guide_medecin_cirrhoses_final_web_novembre_2008.pdf
10. Alcool et foie [Internet]. Centre Hépat-Biliaire Paul Brousse. 2014 [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/alcool-et-foie.html>
11. VIDAL - Alcool : sevrage - Prise en charge [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1502/alcool_sevrage/prise_en_charge/
12. VIDAL - Alcool : prise en charge du mésusage - Prise en charge [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1503/alcool_prise_en_charge_du_mesusage/prise_en_charge/
13. La NASH ou Stéatohépatite Métabolique [Internet]. Centre Hépat-Biliaire Paul Brousse. 2014 [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/nash.html>
14. Serfaty L. Les futurs traitements de la NASH. Médecine des Maladies Métaboliques. déc 2017;11(8):702-5.
15. Selonsertib pour les patients atteints de fibrose pontante ou de cirrhose compensée due à la NASH: résultats des essais STELLAR & nbsp; randomisés de phase III | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0168827820301264?token=63650F999284A3E372557>

97444DF525A37887B9D72575E69C79A97F77B21FE648FF9108EFCFA4483BEC9241815CC1D2C

16. VIDAL - VIREAD 245 mg cp pellic - Posologie et mode d'administration [Internet]. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/viread-19219-posologie_et_mode_d_administration.htm
17. Conséquences et complications de la cirrhose – Arcat – Groupe SOS [Internet]. [cité 24 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.arcat-sante.org/infos-cles/hepatites/consequences-et-complications-de-la-cirrhose/>
18. Lebrec et Moreau - 2009 - Hypertension portale avancées et perspectives.pdf.
19. Lebrec D, Moreau R. Hypertension portale : avancées et perspectives. Gastroentérologie Clinique et Biologique. août 2009;33(8-9):799-810.
20. Betabloquants et cirrhose quand les commencer et quand les arrêter ..pdf.
<https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/beta-bloquants-et-cirrhose-quand-les-commencer-et-quand-les-arreter/>
21. Grangé J-D, Amiot X. Antibioprophylaxie de l'infection du liquide d'ascite. 2020;4.
22. Mylan N. Laboratoire EG LABO-LABORATOIRES EUROGENERICS. :8.
23. VIDAL - DUPHALAC 10 g/15 ml sol buv en sachet - Indications [Internet]. [cité 24 oct 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/duphalac_10_g_15_ml_sol_buv_en_sachet-5701-indications.htm
24. CDU-HGE. Cirrhose et complications [Internet]. [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item228/site/html/4.html>
25. Recommandations HAS prise en charge des complications cirrhose.pdf.
26. KALOUSTIAN Jacques, HADJI-MINAGLOU Francis. La connaissance des huiles essentielles : qualilogie et aromathérapie. SPRINGER. 206 p. (Phytothérapie Pratique).
27. Romarin à verbénone | Aromathérapie huiles essentielles | Puressentiel [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <https://fr.puressentiel.com/romarin-verbenone>
28. Buyse S, Paugamburtz C, Stocco J, Durand F. Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire. Réanimation. nov 2007;16(7-8):576-86.
29. Pauwels A. Diabète et foie – Diabetes and the liver. Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition. 2009;4.
30. VIDAL - DIAMICRON 60 mg cp séc LM - Contre-indications [Internet]. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/diamicron_60_mg_cp_sec_lm-97833-contre-indications.htm
31. VIDAL - GLUCOR 100 mg cp séc - Mises en garde et précautions d'emploi [Internet]. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/glucor-7618-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.htm

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Mlle Schuler Emmanuelle

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-857 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21304323

N° Thèse : 15

Nom et Prénom : Schuler Emmanuelle

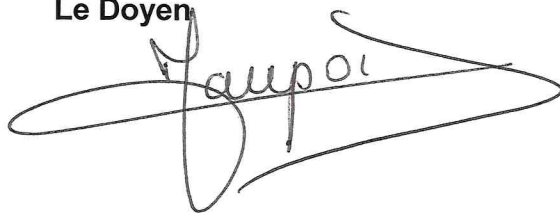
Sujet : Prise en charge pharmacologique des complications de la cirrhose, conseils à
l'officine et adaptations posologiques en cas d'insuffisance hépatocellulaire

Tours, le : 4 Juin 2020

Le(s) Directeur(s) de Thèse :


04.06.20

Vu et Transmis :
Le Doyen



Prise en charge pharmacologique des complications de la cirrhose, conseils à l'officine et adaptations posologiques en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

Résumé

La prise en charge des complications liées à la cirrhose reste peu connue des pharmaciens. Même si cette prise en charge est spécifique, elle est tout de même plutôt simple à repérer. Il est essentiel que le pharmacien d'officine puisse suivre, conseiller et orienter les patients souffrant de cirrhose, quel que soit l'étiologie.

Les principales complications sont l'hypertension portale, l'ascite, les infections, l'encéphalopathie hépatique ... et elles conduisent à un mauvais fonctionnement global du foie que l'on nomme insuffisance hépatocellulaire.

Contrairement à l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique est moins connue et les études cliniques sur les posologies et l'impact d'un moindre métabolisme sur les xénobiotiques est largement moins étudié.

Le pharmacien d'officine se doit d'accompagner ses patients cirrhotiques dans la prise en charge globale de leur pathologie, de connaître les conseils hygiéno-diététiques simples, les contre-indications, les conseils possibles et les adaptations posologiques nécessaires. Tout ceci afin de ralentir l'évolution de la cirrhose et d'éviter la prise en charge ultime qui est la transplantation hépatique.

Mots clés : foie, cirrhose, insuffisance hépatique, insuffisance hépatocellulaire, pharmacie, médicament, hypertension portale, varices œsophagiennes, encéphalopathie hépatique, ascite, ictère, TIPS, transplantation hépatique, propranolol, lactulose, spironolactone, furosémide, norfloxacin, Child-Pugh, adaptation posologique

JURY

Présidente : Mme DEBIERRE-GROCKIEGO Françoise, maître de conférences, faculté de pharmacie Philippe Maupas, 37000 Tours

Membres : M RAAS Didier, docteur en pharmacie, titulaire à la pharmacie de Bas Clos, 37600 Loches

M POURRAT Xavier, pharmacien hospitalier, CHRU Trousseau, 37000 Tours

Mme MOISSONNIER Marie, docteur en pharmacie, pharmacie Geray, 37600 Perrusson

Le 4 Juin 2020, faculté de Pharmacie Philippe Maupas, Tours