

I. LA PONCTION BIOPSIE HÉPATIQUE (PBH)

Examen anciennement clef de la pathologie hépatique, réalisable par voie transpariétale, transjugulaire ou sous échographie. En raison de ses inconvénients (mortalité, morbidité, erreur diagnostique du fait qu'un fragment de 15 mm n'explore que 1/50 000 du foie) il a de plus en plus tendance à être réservée à des indications très précises, le Fibroscan® et/ou le Fibrotest® l'ayant remplacé en grande partie dans les indications « simples » habituelles.

A. Les différentes techniques de PBH

- PBH transpariétale : à l'aveugle entre le 8^e et le 9^e espace intercostal droit sur la ligne axillaire moyenne, en pleine matité, au bord supérieur de la côte inférieure. Habituellement pour les lésions diffuses (cirrhose, hépatopathies virales, alcooliques...).
- PBH transpariétale échoguidée. Habituellement pour les lésions focales (tumeurs bénignes, malignes...).
- PBH transjugulaire *via* un cathéter introduit par voie jugulaire jusque dans une veine sus-hépatique, puis biopsie. Durant ce geste possibilité de mesurer les gradients de pression porto-cave (différence entre la pression sus-hépatique bloquée et la pression sus-hépatique libre). À réserver aux patients avec troubles de l'hémostase contre-indiquant la voie intercostale.

B. La PBH ambulatoire

- Dès lors que les conditions ci-dessous sont réunies, la PBH ambulatoire ou en hospitalisation traditionnelle ont la même incidence de complications.
- Mieux acceptée par les malades.
- Nécessité de réunir tous les critères suivants :
 - malade informé et entouré, résidant à moins de 30 minutes de l'hôpital ;
 - ayant une hémostase normale ;
 - sans signes cliniques ou biologiques faisant suspecter une cirrhose ;
 - sans maladie extra-hépatique sévère.

C. Les contre-indications de la PBH

1. LA PBH TRANSPARIÉTALE

- Troubles de l'hémostase: TP < 50 %, plaquettes < 100 000, TS > 10 minutes, TCA > 1,5 témoin.
- Hémophilie.
- Ascite volumineuse.
- Foie cardiaque.
- Dilatation des voies biliaires.
- Maladie de Rendu-Osler.
- Emphysème.
- Kyste hydatique.
- Formations intra-hépatique hypervascularisées (contre-indication relative).
- Amylose (risque hémorragique accru et diagnostic pouvant être fait par des méthodes moins invasives).

2. LA PBH ÉCHOGUIDÉE ET TRANSJUGULAIRE

- Les contre-indications de la PBH échoguidée sont les mêmes que celles de la PBH à l'aveugle, en dehors de la présence de formations intra-hépatiques hypervascularisées.
- La PBH transjugulaire n'a aucune des contre-indications indiquées ci-dessus mais n'autorise pas du fait de sa technique la biopsie des formations hépatiques.

3. LES PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES

- Avant PBH: arrêt de l'aspirine et/ou des AINS durant 8 jours.
- Il est nécessaire d'attendre 72 heures après une PBH pour réintroduire les antiagrégants plaquettaires.
- Si antécédents personnels ou familiaux d'hémorragie; faire un temps de saignement.

D. Les complications de la PBH

Plus de 90 % des complications de la PBH surviennent dans les 8 premières heures. Donc la surveillance post-PBH doit être d'au moins 10 heures.

1. MAJEURES

- Mortalité 1/10 000.
- Complications graves 1/1 000: hémopéritoine par hémorragie intra-péritonéale d'origine hépatique. Cholépéritoine (fuite biliaire intra-péritonéale).

2. MINEURES

- Malaise ou choc vagal, d'évolution spontanément favorable ou après injection d'atropine (0,25 à 0,5 mg SC).
- Douleurs de l'hypochondre droit ou de l'épaule droite.
- Pneumothorax.
- Hématome sous-capsulaire.

II. TIPS (*TRANSJUGULAR INTRAHEPATIC PORTOSYSTEMIC SHUNT* OU *SHUNT INTRA-HÉPATIQUE PORTO-SYSTÉMIQUE*)

A. Les principes

Le TIPS est une anastomose porto-cave latéro-latérale intra-hépatique entre une branche de la veine porte droite ou gauche et une des 3 veines sus-hépatiques. Un *stent* métallique calibre l'anastomose et la maintient perméable.

B. La technique

Réalisation d'une échodoppler hépatique pour vérifier la perméabilité, la taille et le diamètre des veines porte et hépatiques. Puis sous antibioprophylaxie et neuroleptanalgie cathétérisme *via* la veine jugulaire interne d'une veine hépatique, puis ponction d'une branche portale sous échographie. Prise des pressions et réalisation d'une portographie. Dilatation au ballon du parenchyme entre la veine porte et la veine sus-hépatique. Largage de la prothèse. Prise de pression et calibration de la prothèse (le gradient de pression porto-cave doit être inférieur à 8-10 mm Hg).

C. Indications

- Prévention secondaire de la rupture de varices œsophagiennes : en urgence après deux échecs d'hémostase endoscopique ou si hémostase endoscopique impossible.
- Prévention de la rupture de varices ectopiques (duodénales, jéjunales, coliques).
- Ascite réfractaire : uniquement chez les malades Child-Pugh B.
- Syndrome hépato-rénal, idéalement en attendant une greffe hépatique.

D. Contre-indications

- Hépatiques : polykystose hépatique, dilatation des voies biliaires, encéphalopathie hépatique chronique sévère.
- Vasculaires : insuffisance cardiaque congestive, HTAP avec une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 70 mm Hg, insuffisance fonctionnelle de l'artère hépatique.
- Infection non contrôlée.

E. Les complications

- Précoces : thrombose précoce (plus rares avec les nouveaux stents qui sont « couverts »), insuffisance cardiaque (augmentation de la précharge).
- Tardives : dysfonctionnement du shunt en rapport avec une diminution du diamètre de 50 % et/ou un ralentissement du flux portal. Encéphalopathie hépatique, rarement sévère, habituellement bien contrôlée par le traitement médical, pouvant cependant nécessiter parfois la réduction du diamètre du TIPS voire sa fermeture.

III. INTERFÉRONS

A. L'interféron-alpha-pégylé ou IFN-PEG (ViraferonPeg[®], Pegasys[®])

- La pégylation consiste à fixer une ou plusieurs chaînes de polyoxyéthylène-glycols (PEG) sur la protéine d'intérêt (ici l'IFN standard). La pégylation de l'IFN augmente sa taille et son poids moléculaire, augmente la demi-vie de résorption, augmente la demi-vie d'élimination, en diminue la clairance rénale, augmente sa concentration plasmatique et ne nécessite ainsi qu'une injection par semaine. Les contre-indications et les effets secondaires sont les mêmes qu'avec l'interféron-alpha standard.
- L'interféron-alpha a plusieurs modes d'action :
 - effet immunomodulateur basé sur :
 - augmentation de l'expression des molécules HLA de classe I sur les hépatocytes infectés (favorisant la reconnaissance par les cellules immunitaires),
 - orientation de la réponse immunitaire vers un type Th1,
 - activation des CTL;
 - effet antiviral direct qui passe en partie par la voie de la 2'-5'OAS (oligoadénylate synthétase);
 - effet antifibrosant, avec diminution de la vitesse de progression de la fibrose chez les patients ayant une hépatite chronique C, même s'ils sont non-répondeurs virologiques.
- Contre-indications :
 - hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients;
 - affection cardiaque sévère préexistante (désordres arythmiques sévères, infarctus récent du myocarde, insuffisance cardiaque congestive non contrôlée);
 - cirrhose décompensée avec : insuffisance hépatique sévère, et/ou complication (ascite, encéphalopathie, hémorragie digestive);
 - épilepsie et/ou atteinte des fonctions du SNC;
 - dépression non contrôlée ou psychose sévère actuelle;
 - troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils peuvent être contrôlés par un traitement conventionnel;
 - hépatite auto-immune ou antécédents de maladie auto-immune;
 - transplantation d'organes à l'exception du foie;
 - thrombopénie (< 50 000 plaquettes/mm³). Neutropénie (< 1 000 polynucléaires neutrophiles/mm³);
 - insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 50 ml/min;
 - grossesse-allaitement.
- Les effets secondaires les plus fréquents sont : asthénie, fièvre, frissons (surtout en début de traitement), myalgies, douleurs lombaires (surtout en début de traitement), céphalées, irritabilité. Instabilité de l'humeur, insomnies, alopecie (réversible à l'arrêt du traitement), neutropénie, thrombopénie.

IV. AUTRES ANTIVIRAUX : LAMIVUDINE, RIBAVIRINE, ADEFOVIR DIPIVOXIL, ENTÉCAVIR, TELBUVIDINE

A. Lamivudine (Zeffix®) (hépatite B)

- Énantiomère négatif du 2'-déoxy-3'-thiacytadine (2,3 TC).
- Analogue nucléosidique, puissant inhibiteur de la transcriptase inverse du VHB et du VIH.
- Mode d'action uniquement antiviral. Les nucléotides naturels se fixent d'abord au site de liaison des nucléotides de la transcriptase inverse. Les didéoxynucléotides peuvent rentrer en compétition avec le nucléotide naturel endogène et inhiber sa fixation au site de liaison des nucléotides. Le nucléotide naturel va interagir avec le site catalytique de la transcriptase inverse ; qui est conservé parmi toutes les ADN polymérases et qui comporte la séquence tyrosine-méthionine-acide aspartique-acide aspartique (YMDD). Ceci autorise l'incorporation du nucléotide dans la chaîne d'ADN en cours d'élongation. Les didéoxynucléosides inhibent l'extension de la chaîne d'ADN en s'incorporant en elle et en entraînant la terminaison de sa synthèse (absence de groupe hydroxyl en 3').
- Conséquences de ce mode d'action :
 - apparition des résistances :
 - mutations dans le site de liaison des nucléotides de la transcriptase inverse,
 - mutations dans le site catalytique de la transcriptase inverse transformant la séquence YMDD en YVDD et conférant ainsi une résistance, notamment aux analogues de nucléosides.
- Contre-indications : allaitement ou allergie connue au produit.
- Précautions d'emploi : adaptation des posologies en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 50 ml/min).

B. Ribavirine (Rebetol®, Copegus®) (hépatite C)

- Ribavirine (1 bêta-D-ribofuranosile-1,2,4-triazole-carboxamide) : analogue nucléosidique de la guanosine.
- Mécanisme d'action :
 - diminution de l'intensité de la réponse immunitaire de type Th2 ;
 - en association avec l'interféron-alpha : orientation de la réponse immune vers un type Th1.
- Contre-indications : cardiopathie sévère, anémie (< 8,5 d/dl chez le non-coronarien), absence de contraception, grossesse, insuffisance rénale terminale, hémoglobinopathie.
- Précautions d'emploi :
 - surveillance de la NFS. Possibilité d'anémie hémolytique durant les 2 premiers mois. Réversible lors de la diminution des doses ou de l'arrêt du médicament ;
 - nécessité d'une contraception efficace chez l'homme et la femme pendant toute la durée du traitement et dans les 7 mois suivant l'arrêt de la ribavirine (téatogénicité).

C. Adefovir dipivoxil (Hepsera®) (hépatite B)

- Analogue nucléotidique phosphonate acyclique de l'adénosine monophosphate.
- Action antivirale directe. Transporté de manière active dans les cellules ou il est converti en adefovir diphosphate. Celui-ci:
 - inhibe les polymérases virales par compétition directe de liaison avec le substrat naturel;
 - après incorporation dans l'ADN viral il provoque la terminaison de la chaîne d'ADN.
- Est actif sur les souches virales B sauvages, mutantes préC, résistantes à la lamivudine.
- Contre-indications : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Précautions d'emploi : élimination par voie rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Possibilité (théorique) de survenue ou d'aggravation d'une insuffisance rénale notamment en cas d'insuffisance rénale préexistante.

D. Entécavir (Baraclude®) (hépatite B)

- Analogue nucléosidique de la guanosine ayant une activité sur la polymérase du VHB. Par compétition avec le substrat naturel, la désoxyguanosine triphosphate, l'entécavir triphosphate inhibe les 3 fonctions de la polymérase du VHB :
 - amorce des polymérases du VHB;
 - transcription inverse du brin négatif d'ADN à partir de l'ARN messager pré-génomique;
 - synthèse du brin positif d'AND du VHB.
- Est actif sur les souches virales B sauvages, mutantes pré C, résistantes à la lamivudine.
- AMM :
 - traitement des patients atteints d'une infection chronique par le VHB présentant une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une répllication virale active, une élévation persistante des taux sériques des ALAT, une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.
- Posologie :
 - patients n'ayant jamais reçu de traitement par analogue nucléosidique : 0,5 mg/j;
 - patients résistants à la lamivudine : 1 mg/j.

E. Telbuvudine (Sebivo®) (hépatite B)

- Analogue nucléosidique de synthèse de la thymidine avec une activité antivirale contre l'ADN polymérase du VHB. La telbuvudine est phosphorylée par les kinases cellulaires en une forme triphosphatée active. Puis, la telbuvudine-5'-triphosphate inhibe la transcriptase inverse du VHB par compétition avec le substrat naturel, la thymidine-5'-triphosphate. L'incorporation de la telbuvudine-5'-triphosphate dans l'ADN viral bloque l'élongation de la chaîne d'ADN, aboutissant à une inhibition de la répllication du VHB.

- AMM:
 - traitement des patients atteints d'une infection chronique par le VHB présentant une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques des ALAT, une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.

V. ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE (AUDC)

- Après son absorption intestinale, l'AUDC (Ursolvan®, Delursan®) est conjugué au niveau hépatique à la glycine et à la taurine et sécrété dans la bile. Puis, réabsorbé activement par l'iléon pour un cycle entéro-hépatique.
- Les effets anticholestatiques de l'AUDC sont dus à :
 - une diminution des concentrations sanguines et hépatiques des acides biliaires toxiques. En effet, leur excrétion biliaire est augmentée et leur réabsorption intestinale diminuée ;
 - une cytoprotection des membranes cytoplasmiques et un effet antiapoptotique au niveau des cellules biliaires et des hépatocytes ;
 - une augmentation de la fluidité de la bile, en modifiant le ratio sécrétion hydroélectrolytique/sécrétion de mucines par l'épithélium biliaire.

VI. LIGATURE DE VARICES ŒSOPHAGIENNES

1. TECHNIQUE

La ligature endoscopique des varices consiste à placer des élastiques sur les varices. Cette méthode agit par strangulation de la varice avec obstruction veineuse et stase qui aboutit à une thrombose puis une fibrose du vaisseau.

2. COMPLICATIONS

- Locales :
 - ulcères œsophagiens sur le site de pose des élastiques. Habituellement ulcères superficiels, larges, jaunes, asymptomatiques cicatrisant spontanément en 14 jours. Plus rarement ulcères hémorragiques ;
 - dysphagie postligature. Durant habituellement 2 à 48 heures. En rapport avec un spasme œsophagien ou une obstruction œsophagienne par protusion des varices ligaturées.
- Loco-régionales :
 - douleurs rétro-sternales régressant en 24 à 48 heures ;
 - aggravation d'une gastropathie d'hypertension portale par modification du flux sanguin gastrique.
- Systémique : rares ne justifiant pas la prescription d'une antibiothérapie systématique lors des séances de ligature (antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse à discuter au cas par cas chez les patients à très haut risque)

3. INDICATIONS ET RÉSULTATS

- En période hémorragique. Ligature des VO. Traitement très efficace, puisqu'entraînant l'arrêt de l'hémorragie dans 90 % des cas.
- En prévention primaire, éradication des VO (si contre-indication des bêta-bloquants).
- En prévention secondaire : habituellement éradication des VO en 3 à 5 séances.
- Technique aussi efficace mais exposant à moins de complications que la sclérose des VO.

VII. TERLIPRESSINE-SOMATOSTATINE

A. Terlipressine

1. INDICATIONS

- Traitement d'urgence des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes ou cardio-tubérositaires en association avec le traitement endoscopique.
- Syndrome hépato-rénal.

2. CONTRE-INDICATIONS

- Absolues : choc septique, grossesse, allaitement.
- Relatives : HTA non contrôlée, troubles du rythme cardiaque, insuffisance coronarienne ou antécédents d'infarctus du myocarde, asthme, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale chronique, âge > 70 ans, insuffisance vasculaire cérébrale ou périphérique.

B. Somatostatine ou ses analogues synthétiques

1. MODE D'ACTION

Action inhibitrice sur les sécrétions endocrines pancréatiques (insuline, glucagon, polypeptide pancréatique), sur les sécrétions péptidergiques gastro-intestinales (gastrine, sécrétine, cholécystokinine, VIP, motiline, enteroglucagon), sur le flux sanguin splanchnique, sur la motricité gastro-intestinale et biliaire.

2. INDICATIONS EN HÉPATOLOGIE

- Tumeurs endocrine digestives.
- Rupture de varices œsophagiennes ou cardio-tubérositaires.

3. CONTRE-INDICATIONS

- Grossesse, allaitement.
- Hypersensibilité à l'un des composants du produit.