

LA CARDIOMYOPATHIE DU CIRRHOTIQUE : un bref aperçu

S. MARCHETTA (1), J. DELWAIDE (2), P. LANCELLOTTI (3)

RÉSUMÉ : Bien que des atteintes cardiaques aient été décrites dans la cirrhose éthylique il y a plus d'un demi-siècle déjà, il a fallu attendre la fin des années quatre-vingt pour qu'une dénomination propre identifie cette entité particulière, à savoir, la cardiomyopathie du cirrhotique. Ce terme est employé pour décrire la constellation d'anomalies cardiaques structurelles et fonctionnelles relevées chez le cirrhotique, en dehors de toute pathologie cardiaque sous-jacente. Cette cardiopathie peut être décelée par la mise en évidence d'une combinaison d'anomalies observées par l'électrocardiogramme, l'échocardiographie transthoracique et les biomarqueurs (BNP). Les mécanismes physiopathologiques qui la sous-tendent sont complexes : anomalies des voies de transduction β -adrénergique, altération de la fluidité de la membrane myocytaire, fibrose, hypertrophie cardiaque, dérèglement de nombreux systèmes hormonaux et altération des canaux ioniques. A ce jour, il n'existe aucun traitement spécifique. La transplantation hépatique reste une option souvent curative. L'éventualité d'une telle pathologie impose une mise en garde du clinicien notamment lors de l'installation d'un shunt porto-systémique (shunt intrahépatique par voie transjugulaire, TIPS) ou lors d'une transplantation hépatique.

MOTS-CLÉS : Cirrhose - Cardiomyopathie - Dépistage

CIRRHOTIC CARDIOMYOPATHY : A BRIEF OVERVIEW

SUMMARY : Even though cardiac disorders were described in alcoholic cirrhosis more than fifty years ago, cirrhotic cardiomyopathy was not defined until the end of the eighties. The term is used to describe all the cardiac structural and functional abnormalities observed in cirrhotic patients without any underlying cardiac disease. This cardiomyopathy is characterized by impaired systolic function, often unmasked during stress, diastolic dysfunction, and electrophysiological abnormalities. It can be detected by the electrocardiogram, transthoracic echocardiography and measurements of cardiac biomarkers (BNP). The pathophysiological mechanisms underlying this disease are complex : anomalies of adrenergic transduction pathways, alterations of myocyte membrane fluidity, fibrosis, cardiac hypertrophy, hormonal disturbances, and various ion channels derangements. To date, there is no specific treatment. Liver transplantation may be curative. The possibility of such a condition must be taken into account, when a TIPS or a liver transplantation are considered.

KEYWORDS : Cirrhosis - Cardiomyopathy - Screening

INTRODUCTION

La cirrhose est le stade ultime du développement de la fibrose hépatique induite par la plupart des maladies chroniques du foie. Elle est définie par l'existence d'un trouble architectural diffus du parenchyme hépatique caractérisé par l'existence d'une fibrose entourant des nodules hépatocytaires dits de régénération. Il en résulte une insuffisance hépatocellulaire et une hypertension portale (HTP) (1). Elle est associée à des perturbations hémodynamiques majeures définissant la circulation hyperdynamique et peut se compliquer d'une atteinte cardiaque spécifique ou cardiomyopathie cirrhotique dont la physiopathologie est complexe (2). La prévalence de la cardiomyopathie cirrhotique est inconnue, surtout parce que la maladie est généralement latente et ne se manifeste que lorsque le patient est soumis à un stress. On estime que la moitié des patients cirrho-

tiques devant bénéficier d'une transplantation hépatique montrent des signes de dysfonction cardiaque, avec un taux de mortalité post-opératoire par défaillance cardiaque variant de 7 à 21% (3). Les caractéristiques cliniques principales de cette cardiomyopathie sont un trouble de la relaxation diastolique, une augmentation du débit cardiaque au repos avec une altération de la contraction en réponse à un stress physiologique, pharmacologique ou chirurgical, et, enfin, des anomalies de conductance électrique (élargissement de l'intervalle QT corrigé). En outre, cette entité serait également impliquée dans la genèse du syndrome hépato-rénal (4). Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de traitement spécifique en dehors de la transplantation hépatique (1-4).

PHYSIOPATHOLOGIE

L'HYPERTENSION PORTALE

L'hypertension portale est un syndrome clinique défini par une élévation de la pression portale supérieure à 15 mmHg, et/ou un gradient porto-cave supérieur à 5 mmHg. Elle résulte d'une augmentation des résistances intrahépatiques et d'une élévation du débit sanguin splanchnique (5).

(1) Assistante, Service de Cardiologie, CHU de Liège.
(2) Professeur, Université de Liège, Chef de Clinique, Service de Gastro-Entérologie, CHU de Liège.
(3) Professeur, Université de Liège, Service d'Imagerie Fonctionnelle en Echocardiographie, GIGA Cardiovascular Sciences, Clinique des Valvulopathies, Responsable du Service des Soins Intensifs Cardiologiques, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

LE SYNDROME HYPERCINÉTIQUE

L'hémodynamique de la cirrhose se caractérise par une vasodilatation généralisée (mais principalement au niveau splanchnique). L'HTP entraîne une libération importante, directement dans la circulation mésentérique, de médiateurs vasodilatateurs non cholinergiques et non adrénergiques activant la libération de NO (monoxyde d'azote) par l'endothélium artériel splanchnique (6). L'hypovolémie relative et l'hypotension qui souvent l'accompagne, engendrent une stimulation des systèmes sympathiques, rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et arginine-vasopressine (SAV) aboutissant respectivement à une accélération de la fréquence cardiaque et à une augmentation de la précharge par rétention hydrosodée. De ce fait, le débit cardiaque croît progressivement alors que les résistances vasculaires périphériques restent basses, constituant ainsi la circulation hyperdynamique (7) (fig. 1).

LES RÉPERCUSSIONS CARDIOPULMONAIRES

L'HTP engendre des répercussions multisystémiques avec, préférentiellement, des atteintes gastro-intestinales par le développement d'une circulation collatérale. Sur le plan cardiopulmonaire, nous mentionnerons brièvement : le syndrome hépatopulmonaire (hypertension portale avec ou sans cirrhose, associée à une

augmentation du gradient alvéolo-artériel en oxygène à l'air ambiant ≥ 15 mmHg, résultant de shunts intrapulmonaires), le syndrome porto-pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire précapillaire associée à une HTP, avec ou sans maladie hépatique), l'hydrothorax hépatique (lié au transfert d'ascite dans la cavité pleurale au moyen de porosités diaphragmatiques), et l'épanchement péricardique (mécanisme qui sous-tend également une brèche péritonéo-péricardique) (5, 8).

LA CARDIOMYOPATHIE CIRRHOTIQUE

La circulation hypercinétique, associée concomitamment à une dysfonction cardiaque intrinsèque, constitue une entité baptisée par Lee, en 1989, cardiomyopathie cirrhotique (10). En 2005, un groupe d'experts hépatologues et cardiologues ont proposé plusieurs critères pour caractériser cette entité (7, 11) :

- 1) un débit cardiaque au repos normal ou augmenté avec une réponse altérée au stress;
- 2) une dysfonction diastolique ou systolique;
- 3) des anomalies électrophysiologiques incluant un allongement de l'intervalle QT corrigé;
- 4) l'absence de pathologie cardiaque connue. (tableau I).

Toutes ces caractéristiques ne sont pas requises pour poser le diagnostic. De par son mécanisme, cette entité entre dans le groupe des insuffisances cardiaques à haut débit (2, 4, 11).

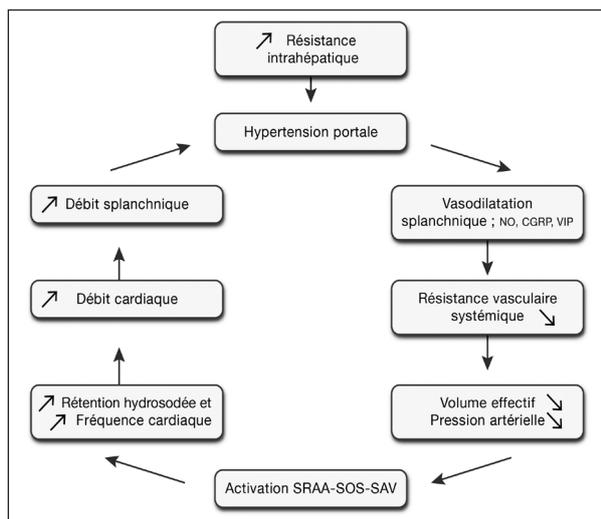


Figure 1. L'hypertension portale secondaire à l'augmentation des résistances intrahépatiques provoque une libération de médiateurs vasodilatateurs dans la circulation mésentérique responsable d'une vasodilatation systémique. Des mécanismes compensateurs se mettent en place, engendrant à leur tour une majoration du débit cardiaque. Le tout perpétuant le cercle vicieux de l'hypertension portale. NO:monoxyde d'azote; CGRP : peptide relié au gène calcitonine; VIP : peptide vasoactif intestinal; SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone; SOS : système orthosympathique; SAV : système arginine-vasopressine.

TABEAU I. CRITÈRES PRATIQUES DEFINISSANT LA CARDIOMYOPATHIE DU CIRRHOTIQUE

<p>Critères diagnostiques :</p> <p>Dysfonction systolique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altération du débit cardiaque à l'exercice, au remplissage vasculaire et aux modifications pharmacologiques, • Fraction d'éjection < 55% au repos, sans autres causes évidentes de dysfonction cardiaque. <p>Dysfonction diastolique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • E/A < 1 (corrigé pour l'âge), • Prolongation du temps de décélération (> 200 ms), • Prolongation du temps isovolumétrique (> 80 ms). <p>Critères d'appui :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anomalies électrophysiologiques, • Réponse chronotrope altérée, • Découplage électromécanique, • Allongement intervalle QT corrigé, • Elargissement de l'oreillette gauche, • Augmentation de la masse ventriculaire, • Elévation BNP ou Nt-ProBNP, • Elévation Troponine I. <p>Yasse Mahrous Fouad, Reem Yehia — Hepato-Cardiac disorders, World Journal of Hepatology, 2014, 27, 6, 41-54</p>

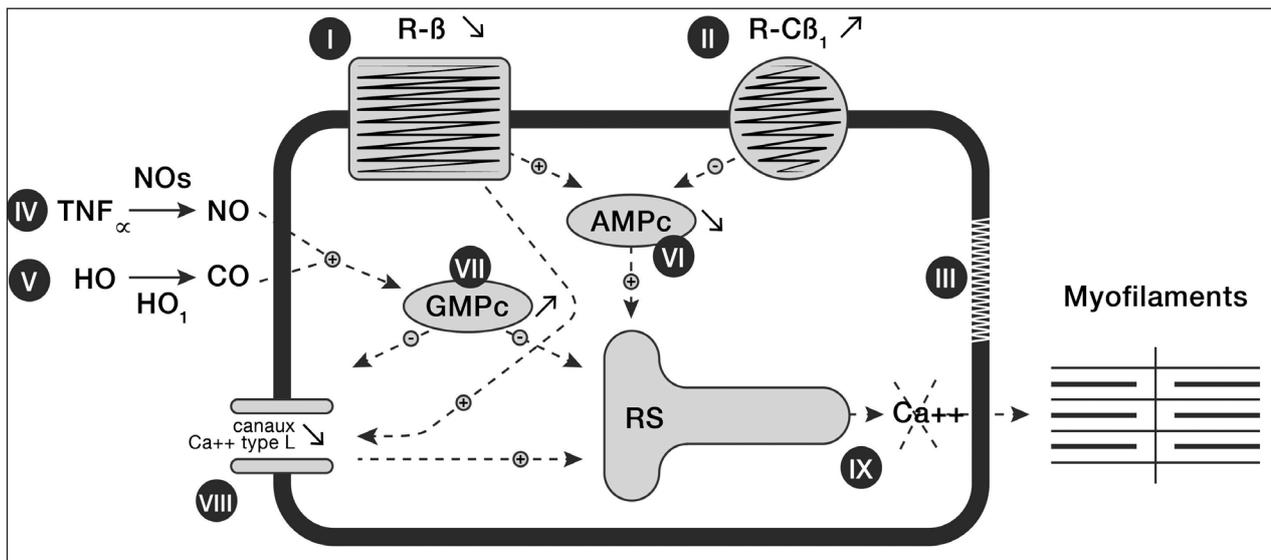


Figure 2. Principales anomalies dans le cardiomyocyte du cirrhotique : I : diminution et altération des récepteurs β ; II : surexpression du système endocannabinoïde avec fixation aux récepteurs CB-1; III : altération de la membrane myocytaire; IV et V : majoration des taux de NO et CO; VI et VII : réduction du taux d'AMPc et élévation du taux de GMPc; VIII : diminution des canaux calciques voltages dépendant; IX : le tout aboutissant à un défaut de libération du calcium sarcoplasmique vers le cytosol et par conséquent, au lien entre lactine et la myosine.
R- β : récepteurs β -adrénergique, R-C β 1 : récepteurs cannabinoïdes de type I, TNF α : facteur de nécrose tumorale α , NOs : oxyde-nitrique synthase, NO : monoxyde d'azote, HO : hème-oxygénase, HO1 : hème-oxygénase 1, CO : monoxyde de carbone, AMPc : adénosine monophosphate cyclique, GMPc : guanosine monophosphate cyclique, CA $^{++}$: calcium, RS : réticulum sarcoplasmique.

LA DYSFONCTION DIASTOLIQUE

Jusqu'ici, aucune étude n'a exploré la pathogénie de la dysfonction diastolique dans la cardiomyopathie cirrhotique. La cirrhose entraîne un remodelage cardiaque caractérisé par une hypertrophie ventriculaire gauche excentrique suite à l'accumulation de collagène dans le tissu interstitiel dont l'origine semble être secondaire à une rétention sodique et volémique et à l'activation des systèmes neuroendocriniens. De plus, l'altération des flux calciques semble également participer aux troubles de la relaxation.

La fonction diastolique s'évalue en échocardiographie par la mesure du rapport E/A (flux mitral) exprimant le rapport des vitesses du flux sanguin à la phase précoce (onde E) et la phase tardive (onde A) de la diastole. Normalement supérieur à 1, ce rapport est diminué chez les patients cirrhotiques (3, 11, 12).

LA DYSFONCTION SYSTOLIQUE

La contractilité myocytaire est régie principalement par la stimulation β -adrénergique qui, suite, schématiquement, à une cascade de signaux intracellulaires, mène à la liaison entre l'actine et la myosine responsable de la contraction cellulaire. Les anomalies décrites chez le patient cirrhotique et entravant la fonction contractile débutent au niveau de ces signaux et se propagent aux voies de transduction

d'aval. En outre, s'y associent une altération de la fluidité membranaire gênant la fonction de certains récepteurs et une cardiotoxicité liée à la surexpression du système endocannabinoïde et à la production, en plus grande quantité, de gaz inertes tels que le NO (monoxyde d'azote) et le CO (monoxyde de carbone) par le biais, respectivement, des enzymes NO-synthase et hème-oxygénase-1. On relève également un dérèglement autonome avec hyperactivation sympathique (via à la stimulation des barorécepteurs) et dépression du système vagal (sédation de certains récepteurs muscariniques), une accélération des phénomènes apoptotiques, et une altération de la fonction et de la conductance des canaux ioniques potassiques et calciques (type voltage-dépendant) (11, 13-18) (fig. 2).

CARACTÉRISTIQUES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES

Trois anomalies principales sont décrites (19): 1) allongement de l'intervalle QT corrigé; 2) insuffisance chronotrope; 3) découplage électromécanique. L'allongement de l'intervalle QT est souvent lié à la sévérité de la cirrhose; il serait un facteur prédictif de mortalité, même si le taux de morts subites chez le cirrhotique reste faible. L'insuffisance chronotrope se marque par une incapacité d'augmentation adéquate de la fréquence cardiaque en réponse à un stress physiologique. Ce phénomène est

également corrélé à la sévérité de la maladie. Le découplage électromécanique correspond à une relation anormale entre la systolique électrique et la systolique mécanique, en particulier lorsque l'intervalle QT est allongé. Il pourrait contribuer à la dysfonction systolique ventriculaire gauche (2). Ces anomalies électrophysiologiques sont dues à la combinaison d'une altération des récepteurs β , des voies de signalisation d'aval et à la dysfonction généralisée des canaux ioniques (3).

PRÉSENTATION CLINIQUE

A l'état basal, la fonction systolique est souvent normale, voire supranormale, alors que la dysfonction diastolique est quasi constante. Même s'il est moins étudié, le ventricule droit présente le même type d'anomalies (2). La dysfonction systolique est démasquée lors de la survenue d'un stress quelconque. Par exemple, lors d'une péritonite bactérienne spontanée, les patients tendent à développer une insuffisance rénale du fait d'un débit cardiaque ne pouvant répondre à la demande accrue liée au sepsis. En ce qui concerne la dysfonction diastolique, elle semble engendrer des complications hémodynamiques lors de changements brutaux de l'état volémique en raison du défaut de relaxation, notamment après la mise en place d'un TIPS ou une transplantation hépatique. Pour ce dernier point, la mortalité post-opératoire liée à la défaillance cardiaque est multifactorielle: œdème pulmonaire cardiogénique, troubles électrolytiques, stress chirurgical, cytokines cardiodépressives produites par le greffon. On décrit entre 12 à 56 % de patients développant des signes cliniques ou radiologiques d'œdème pulmonaire, immédiatement après la transplantation, et généralement endéans la première semaine post-opératoire avec une mortalité pouvant s'élever à 15%. Cette susceptibilité cardiaque est potentiellement révélée par l'échocardiographie de repos et/ou de stress (4, 12). Il semble que cette dysfonction cardiaque soit réversible à long terme (20). Le risque cardiaque post-TIPS, s'élevant à plus de 10%, apparaît lié, d'une part, à l'incapacité cardiaque à faire face aux changements brusque de précharge et, d'autre part, à la translocation de substances cardiotoxiques du système splanchnique vers la circulation systémique, affectant la repolarisation (4, 12, 21).

DÉPISTAGE

Etant donné son implication clinique et pronostique, la cardiomyopathie cirrhotique doit être recherchée. En effet, l'insuffisance cardiaque liée à cette pathologie représente la troisième cause de mortalité post-greffe hépatique, après le rejet et l'infection (22). Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de test diagnostique pathognomonique. Le diagnostic est basé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, électrocardiographiques et échographiques.

Le BNP (peptide natriurétique cérébral) et son dérivé, NT-ProBNP, sont libérés par les cardiomyocytes en réponse à la dilatation cavitaire et à l'augmentation des pressions de remplissage ventriculaire. Leurs dosages sont couramment utilisés pour le diagnostic, le suivi et le pronostic de toutes les défaillances cardiaques. Les taux plasmatiques de BNP seraient corrélés à la sévérité de la pathologie hépatique et à son retentissement cardiaque (leur taux est proportionnel à l'allongement de l'intervalle QT, à l'épaississement du septum interventriculaire, et au diamètre télédiastolique). De la même façon, le taux de troponine I peut être augmenté, mais de façon moins constante (4).

L'échographie transthoracique de repos est l'examen de routine permettant de détecter certaines anomalies structurelles et dynamiques orientant le diagnostic. Assurément, une dysfonction diastolique est virtuellement présente chez tous ces patients, le rapport E/A est donc quasi toujours altéré, ainsi que d'autres paramètres évaluant la fonction diastolique (4).

L'échographie de stress ou à la dobutamine, souvent réalisée pour déceler une ischémie myocardique, peut se révéler intéressante afin de débusquer une insuffisance contractile. En effet, une étude (22) a clairement démontré l'intérêt de cet examen pour le dépistage et la prédiction des éventuelles complications post-opératoires. Cependant, étant donné les mécanismes qui sous-tendent la pathologie (notamment, la désensibilisation aux récepteurs β), cette technique reste controversée (2). Par ailleurs, il est décrit que l'analyse de la déformation du myocarde («Speckle Tracking») objective une réduction de la fonction longitudinale au repos, et ce, malgré une fraction d'éjection décrite comme normale, supportant l'hypothèse d'une dysfonction systolique latente (23).

BILAN CARDIAQUE PRÉ-GREFFE HÉPATIQUE

L'évaluation de la cardiomyopathie du cirrhotique se base sur l'échographie transthoracique

de repos pré-opératoire. La présence d'une dysfonction cardiaque pré-opératoire n'est pas une contre-indication à l'intervention, mais une indication à une surveillance plus attentive, notamment au maintien d'un traitement par β -bloquant dans les suites opératoires. Le bilan permet, par ailleurs, de déceler une pathologie coronarienne frustrante. Les patients cirrhotiques ayant une maladie coronarienne ont un taux de mortalité élevé (mortalité à un an s'élevant jusqu'à 40% en post-opératoire). En effet, la maladie coronarienne n'est pas négligeable dans cette population et est malheureusement souvent sous-diagnostiquée. Un diabète et un âge au-delà de 50 ans sont des facteurs particulièrement prédictifs de complications ischémiques post-opératoires. L'échocardiographie de stress se révèle toutefois peu sensible et sa valeur prédictive négative est faible, du fait probablement que la fréquence cardiaque cible et le double produit (fréquence cardiaque x pression artérielle) ne sont pas atteints. Cependant, lorsqu'elle est anormale, elle est prédictive de la survenue d'événements cardiovasculaires. Il est préconisé de réaliser une angiographie coronarienne chez les patients coronariens connus, diabétiques ou ayant plus de deux facteurs de risque cardiovasculaire. Les patients ayant une hypertension artérielle pulmonaire moyenne ou sévère doivent être référés vers un spécialiste en hypertension artérielle pulmonaire afin de bénéficier d'un cathétérisme cardiaque droit avec l'éventuelle instauration d'une thérapie ciblée (9).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les patients cirrhotiques peuvent concomitamment présenter une atteinte cardiaque secondaire, à savoir une cardiopathie ischémique, hypertensive, ou une myocardiopathie alcoolique (par hypertension et cardiotoxicité directe) (4). Il y a aussi lieu d'exclure toutes les pathologies potentiellement responsables d'une insuffisance cardiaque à haut débit telles que la présence d'une fistule artérioveineuse (FAV) (congénitale ou acquise), l'hyperthyroïdie, l'anémie, le béribéri, certains désordres hématologiques (la maladie de Paget, le myélome multiple) ou dermatologiques (le psoriasis), ainsi que l'insuffisance rénale (par l'anémie, la présence d'une FAV et d'une surcharge volémique).

PRISE EN CHARGE

Il n'y a pas de véritable «gold standard» dans la prise en charge de la cardiomyopathie cirrhotique. Dans la phase aiguë de décompensation, les mesures générales sont de mise : alitement, oxygénothérapie, diurétiques et autres médicaments réduisant la précharge tels que les dérivés nitrés.

Une mise en garde s'impose, car contrairement aux autres patients insuffisants cardiaques, ceux-ci présentent une vasodilatation périphérique et seront donc vulnérables aux médicaments réduisant la postcharge tels que les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (IEC). En effet, par l'inhibition de l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II sur l'artériole efférente du glomérule, une insuffisance rénale fonctionnelle peut être déclenchée (11).

Vu la désensibilisation des récepteurs β , les agents inotropes tels que la dobutamine ne semblent pas bénéfiques. De même, les glycosides cardiotoniques n'ont pas montré d'effet favorable (2, 4, 11).

Les β -bloquants, largement utilisés dans la cirrhose afin de réduire l'HTP et d'ainsi prévenir la rupture de varices œsophagiennes, semblent présenter un profil risque/bénéfice plus favorable. En effet, l'amélioration de la fonction cardiaque est obtenue, d'une part, par le raccourcissement de l'intervalle QT corrigé et d'autre part, par un effet d'opposition à la dépression des récepteurs β (3).

Les antagonistes de l'aldostérone paraissent prometteurs sur le remodelage cardiaque et la fonction diastolique, sans avoir les effets hémodynamiques potentiellement néfastes rencontrés avec les IEC (4).

La transplantation hépatique reste l'option curative de ces altérations structurelles et fonctionnelles et ce, à moyen terme (c'est-à-dire dans les six à douze mois de l'intervention), au vu d'une mortalité accrue dans le décours post-opératoire immédiat (20).

CONCLUSION

La cirrhose entraîne une situation de précarité hémodynamique suite à diverses anomalies cardiopulmonaires. De surcroît, une entité à part entière, la cardiomyopathie du cirrhotique, souvent méconnue, mérite d'être recherchée. Cette pathologie est l'expression d'une atteinte cardiaque variée, associant des anomalies allant des voies de transduction cellulaires aux modifications architecturales cardiaques,

dans un état circulatoire d'hypercinétisme. Ce syndrome aboutit à une dysfonction cardiaque latente, révélée à la faveur d'un stress. Au vu des risques encourus, il est important d'identifier cette sous-population de patients fragiles afin de suivre au mieux ceux devant bénéficier d'un acte invasif tel que la mise en place d'un TIPS ou d'une transplantation hépatique. Il n'y a pas de traitement spécifique; le seul traitement potentiellement curatif reste la greffe hépatique, avec un taux de complications cardiovasculaires péri-opératoires non négligeable.

BIBLIOGRAPHIE

1. Friedman SL. — Liver fibrosis from bench to bedside. *J Hepatol*, 2003, **38**, S38-53.
2. Brondex A, Arlès F, Lipovac AS, et al.— Cirrhotic cardiomyopathy : a specific entity. *Ann Cardiol Angéiolog*, 2012, **61**, 99-104.
3. Zard EM, Abbate A, Zardi DM, et al.— Cirrhotic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2010, **56**, 539-549.
4. Baik SK, Fouad TR, Lee SS, et al.— Cirrhotic Cardiomyopathy. *Orph J Rare Diseases*, 2007, **2**, 15.
5. Al-Busafi SA, McNabb-Baltar J, Farag A, et al.— Clinical manifestation of Portal Hypertension. *Int J Hepatol*, 2012, article ID 203794.
6. Wiest R, Shah V, Sessa WC, et al.— NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats. *Am J Physiol*, 1999, **276**, G1043-51.
7. Møller S, Henriksen JH.— Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut*, 2008, **57**, 268-278.
8. Sawant P, Vashishtha C, Nasa M.— Management of Cardiopulmonary Complications of Cirrhosis. *Int J Hepatol*, 2011, article ID 280569.
9. Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, et al.— Cardiovascular Risk Assessment of the Liver Transplant Candidate. *J Am Coll Cardiol*, 2011, **58**, 223.
10. Lee SS.— Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. *West J Med*, 1989, **151**, 530-535.
11. Seirafi M, Spahr L.— La cardiomyopathie cirrhotique. *Rev Méd Suisse*, 2009, **5**, 1725-1731.
12. Wong F.— Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatol Int*, 2009, **3**, 294-304.
13. Alqahtani, Fouad TR, Lee SS.— Cirrhotic cardiomyopathy. *Sem Liver Ds*, 2008, **28**, 59-69.
14. Ma Z, Lee SS, Meddings JB.— Effects of altered cardiac membrane fluidity on beta-adrenergic receptor signalling in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*, 1997, **26**, 904-912.
15. Caraceni P, Domenicali M, Bernardi M.— The endocannabinoid system and liver diseases. *J Neuroendocrinol*, 2008, **20**, 47-52.
16. Liu H, Ma Z, Lee SS.— Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Gastroenterol*, 2000, **118**, 937-944.
17. Liu H, Song D, Lee SS.— Role of heme oxygenase-carbon monoxide pathway in pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, **280**, G68-G74.
18. Møller S, Henriksen JH.— Cirrhotic Cardiomyopathy. *J Hepatology*, 2010, **53**, 179-190.
19. Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, et al.— Cardiac electrophysiological abnormalities in patient with cirrhosis. *J Hepatol*, 2006, **44**, 994-1002.
20. Torregrosa M, Aguadé S, Dos L, et al.— Cardiac alterations in cirrhosis : reversibility after liver transplantation. *J Hepatol*, 2005, **42**, 68-74.
21. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, et al.— Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*, 2007, **56**, 869-875.
22. Kim MY, Baik SK, Won CS, et al.— Dobutamine stress echocardiography for evaluating cirrhotic cardiomyopathy in liver cirrhosis. *Korean J Hepatol*, 2010, **16**, 376-382.
23. Kaeankov K, Holland-Fischer P, Andersen NH, et al.— Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue doppler Imaging. *Liver Int*, 2011, **31**, 534-540.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr P. Lancellotti, Université de Liège, Service de Cardiologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique. Email : plancellotti@chu.ulg.ac.be