

Complications de la cirrhose

Philippe Sogni

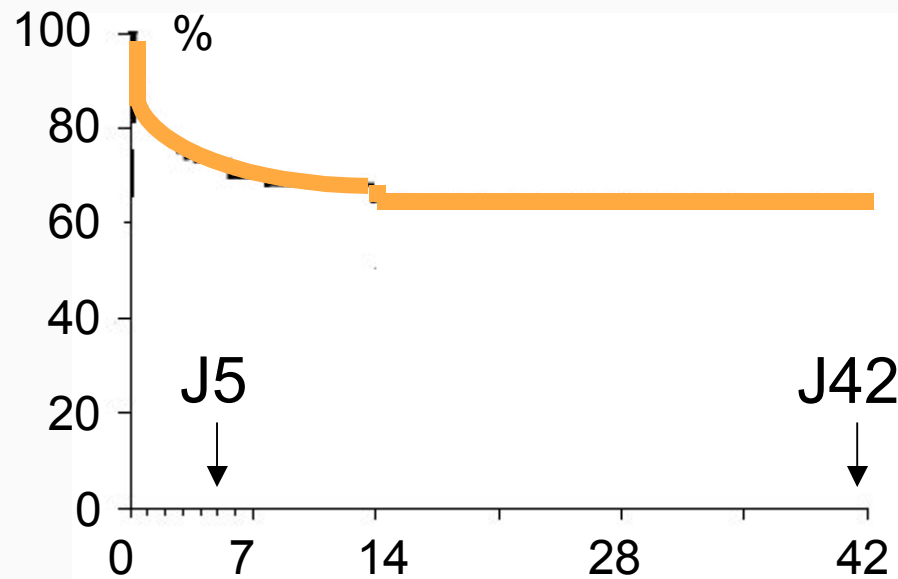
Pôle médico-chirurgical d'Hépatogastroentérologie

Hôpital Cochin et Université Paris Descartes

Hémorragie digestive par rupture de varices oesophagiennes

Cirrhose

Survie après contrôle de l'hémorragie digestive



D'après Calès et al. NEJM 2001
France – Traitement optimal
Child-Pugh A/B/C : 15/44/41

Traitement
Pharmacologique

Traitement
endoscopique

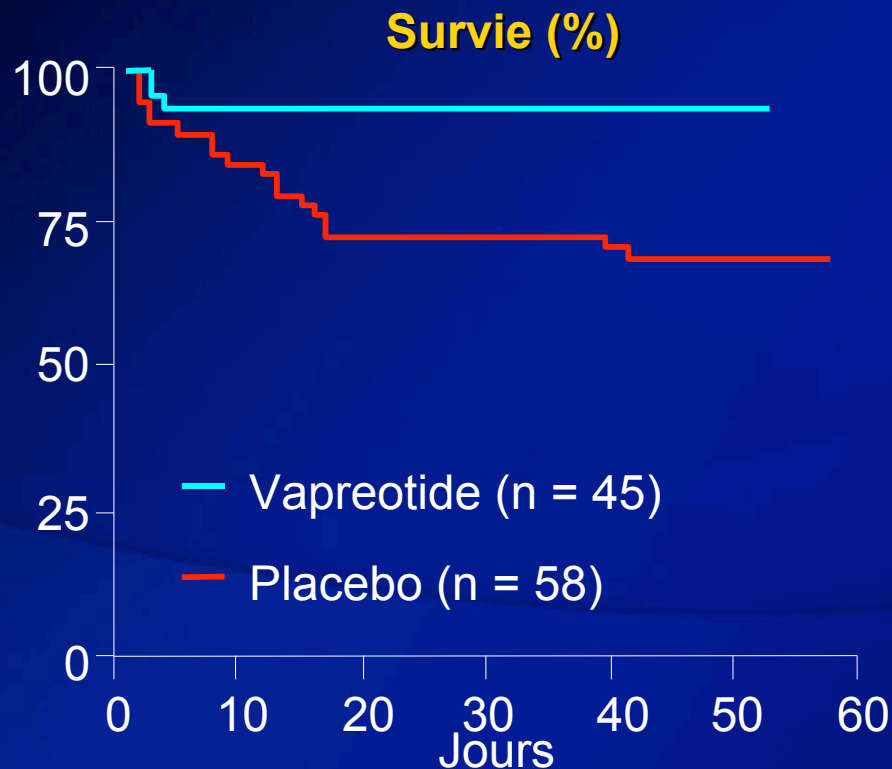
Antibioprophylaxie

Réanimation
Remplissage

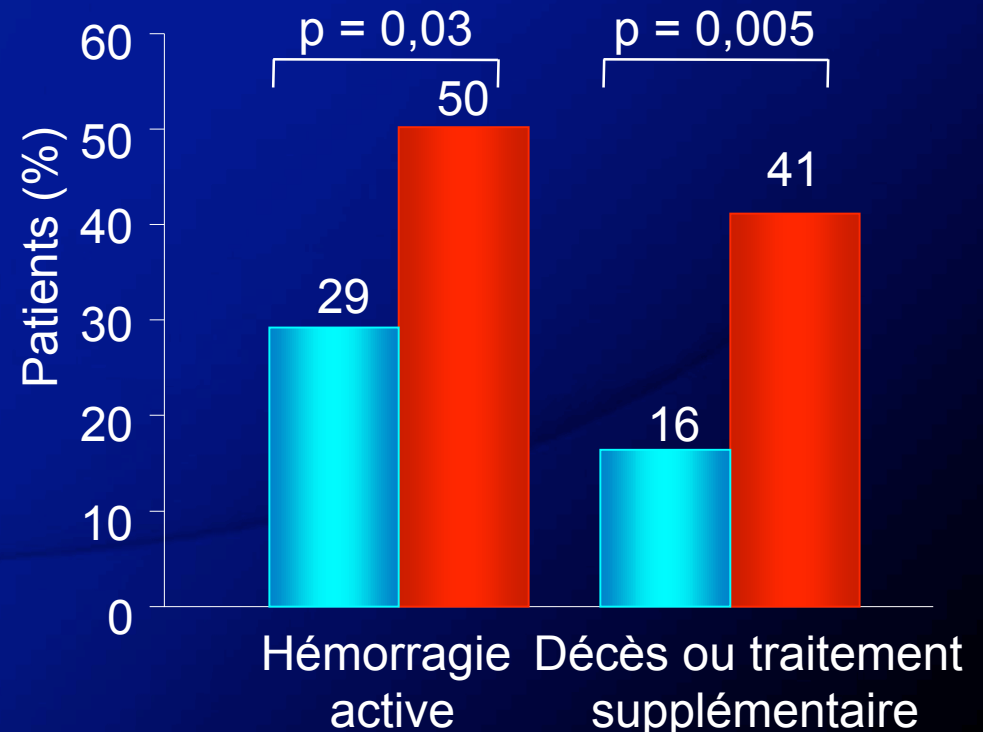
Sogni

Hémorragie digestive par rupture de VO : Amélioration de la survie après administration précoce d'un traitement pharmacologique

- Hémorragie digestive par rupture de varices oesophagiennes
- 2 études randomisées montrant un bénéfice du Vapréotide / Placebo
- Etude du sous-groupe des patients avec répercussion hémodynamique :
 - (fréquence cardiaque > 100 /min ou pression artérielle systolique < 80 mmHg à l'admission – Baveno II)



■ Vapreotide (n = 45) ■ Placebo (n = 58)



Gradient de pression hépatique

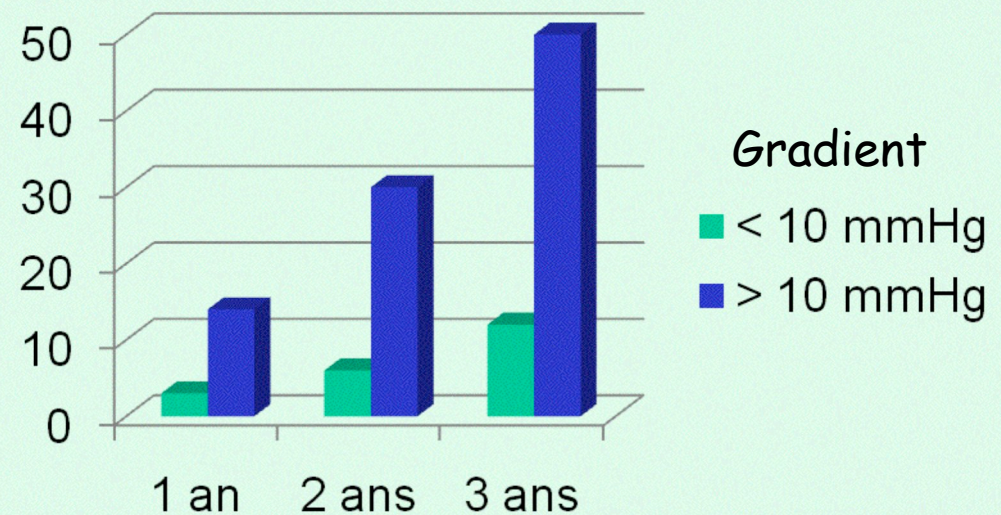
Gradient de pression hépatique

Facteur pronostique à long terme

- 307 patients avec une cirrhose virale C (suivi médian : 22 mois)
- 53 % décompensées initialement; 20 % décompensées durant suivi

Facteurs associés à la survenue d'une complication (analyse multivariée) :
Gradient de pression
MELD
Natrémie

Risques de complications (%)
(ascite, hémorragie, encéphalopathie)



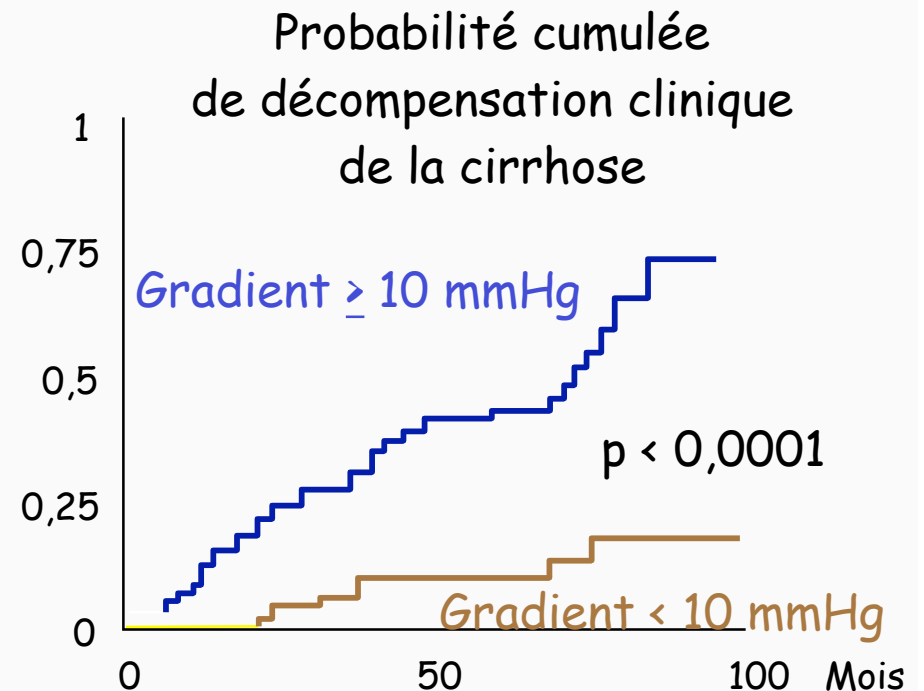
Gradient de pression hépatique

Facteur pronostique

- Suivi prospectif de 213 patients (suivi médian 51 mois)
- Cirrhose non décompensée et sans varice initialement
- Mesure du gradient de pression hépatique
- Évènements : ascite, hémorragie digestive, encéphalopathie hépatique

Analyse multivariée :
Facteurs initiaux associés
à la décompensation de la cirrhose

Variable	Risque relatif	IC ₉₅
Gradient de pression	1,11	1,05-1,17
Albuminémie	0,37	0,22-0,62
Score de MELD	1,15	1,03-1,29

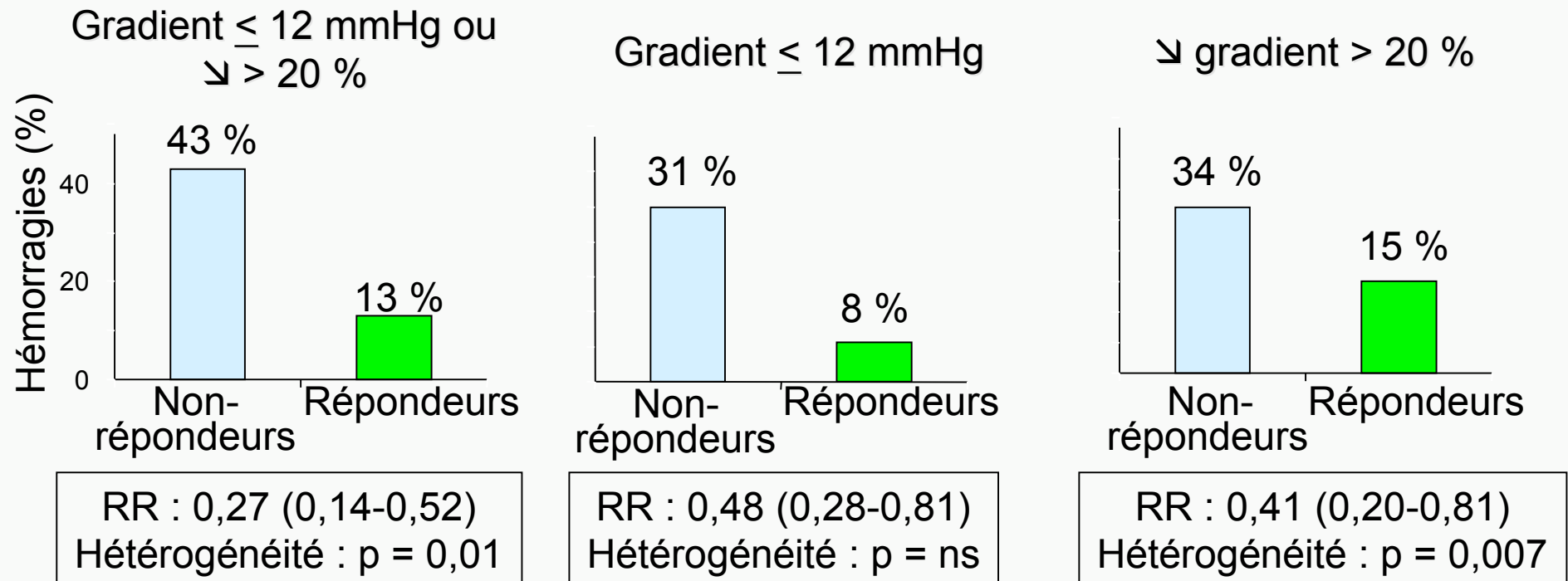


Ripoll et al. AASLD 2006

Gradient de pression hépatique

Méthode de référence pour évaluer l'efficacité d'un traitement pharmacologique (1)

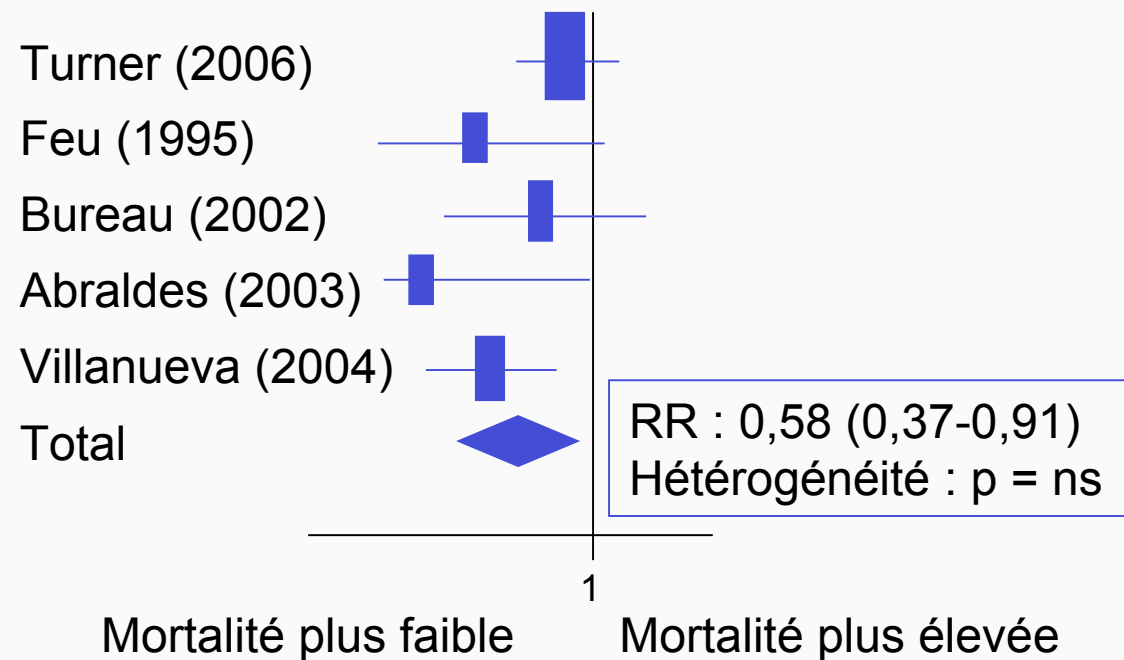
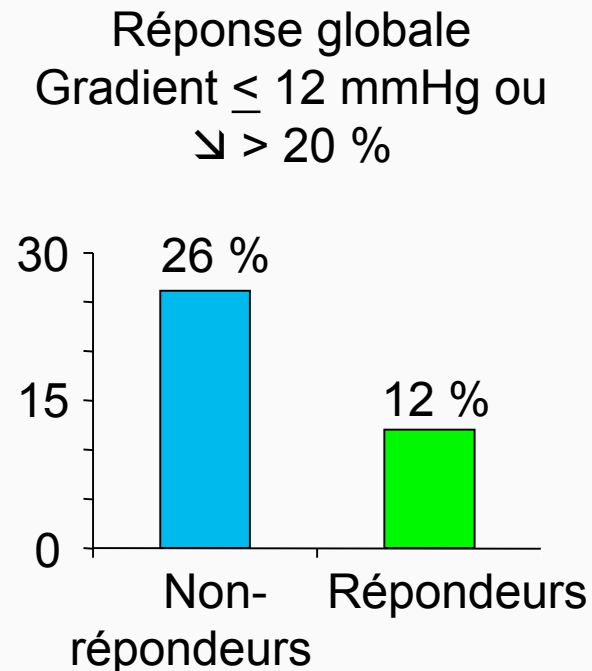
- Méta-analyse des études contrôlées testant l'efficacité des traitements pharmacologiques (bêtabloquants seuls ou associés aux dérivés nitrés)
- 595 malades inclus dans 10 études (4 randomisées)



Gradient de pression hépatique

Méthode de référence pour évaluer l'efficacité d'un traitement pharmacologique (2)

Mortalité liée au foie : Méta-analyse (379 patients - 5 études)

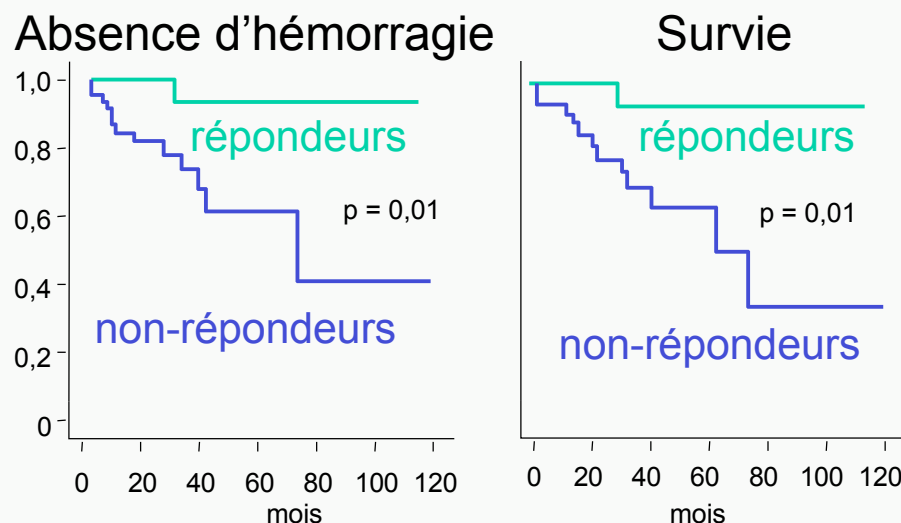


_ gradient de pression hépatique

Réponse hémodynamique aiguë

Test : administration aiguë de propranolol IV

88 patients cirrhotiques (VO gr III)
2 cathétérismes à 1 – 3 mois
Nadolol en prévention primaire



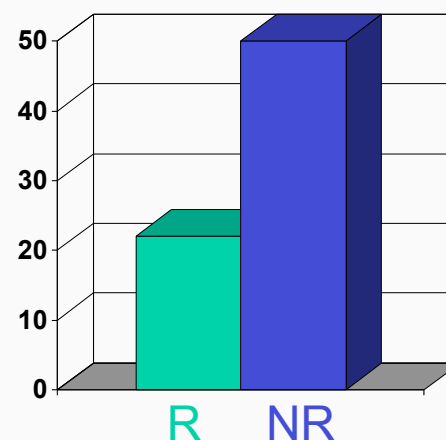
Réponse : ↓ gradient > 10 %

Aracil et al.

J Hepatol 2007; 46 (S1) : S35

97 patients cirrhotiques (VO II ou III)
2 cathétérismes à 1 – 3 mois
Prévention primaire et secondaire

Risque hémorragique à 4 ans



Réponse : ↓ gradient > 12,5 %

La Mura et al.

J Hepatol 2007; 46 (S1) : S96

Analyse multivariée :

- Réponse aiguë
- Signes rouges
- Child-Pugh

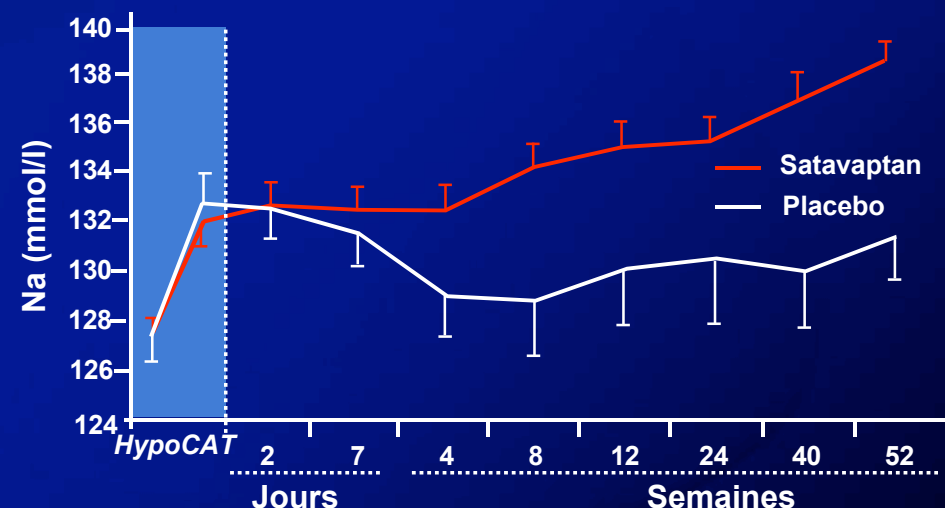
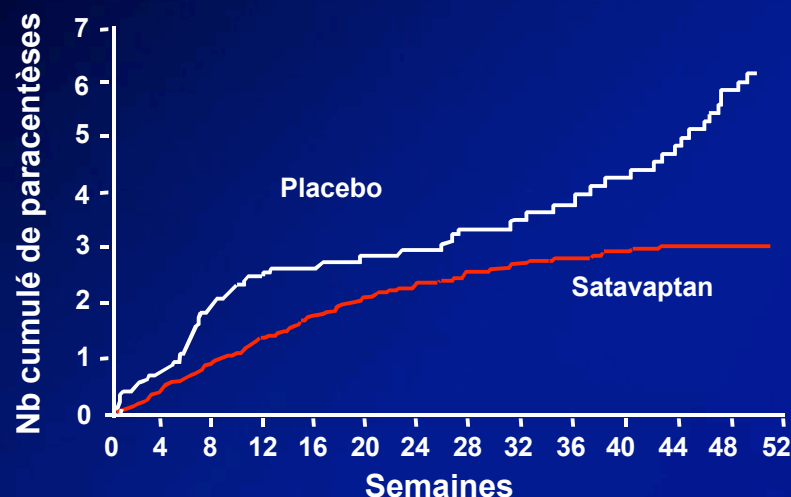
Gradient de pression hépatique

- Facteur pronostique de la maladie hépatique
- Facteur pronostique de la réponse au traitement pharmacologique (beta-bloquants)

Traitement de l'ascite

Meilleur contrôle de l'ascite et de l'hyponatrémie avec le satavaptan

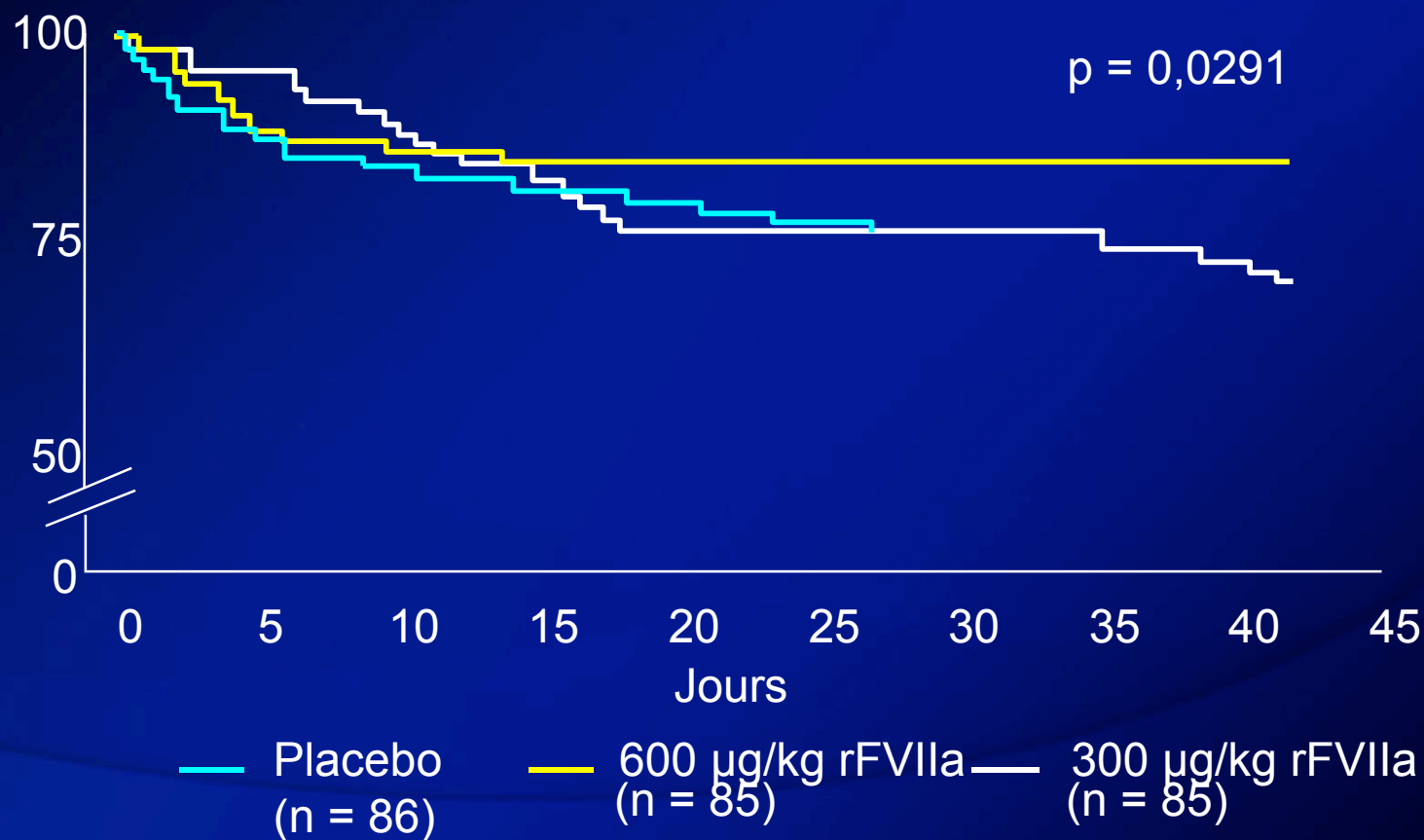
- Etude au long cours (2 ans) randomisée contrôlée du satavaptan (n = 47) versus placebo (n = 26) chez des cirrhotiques avec ascite initialement inclus dans une étude initiale randomisée double aveugle sur 14 jours
- Satavaptan 5 mg/j → 12,5 ; 25 ou 50 mg/mg/j selon natrémie
- Traitement diurétique libre
- Buts : effet sur 1) hyponatrémie ; 2) ascite ; 3) fonctions cognitives ; 4) tolérance



- S 52, 88 % des patients sous satavaptan avaient une natrémie normale (> 135 mmol/l) versus 14 % du groupe placebo
- Le satavaptan réduisait considérablement le recours aux fortes doses de diurétiques (17 % dans le groupe satavaptan versus 67 % dans le groupe placebo à S24)
- Amélioration des fonctions cognitives sous satavaptan

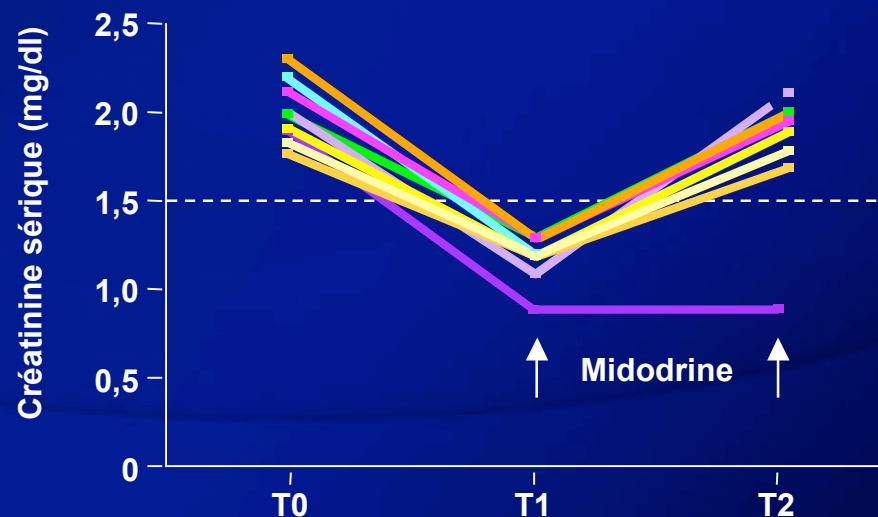
Contrôle de l'hémorragie par rupture de varice : le rFVIIa n'apporte (presque) rien ! (2)

Probabilité de survie estimée (%)



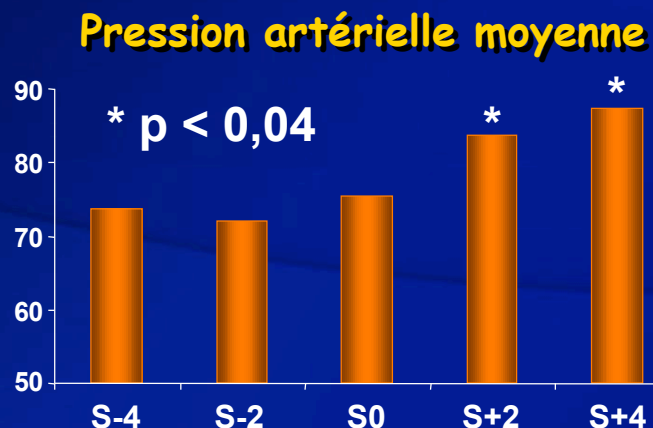
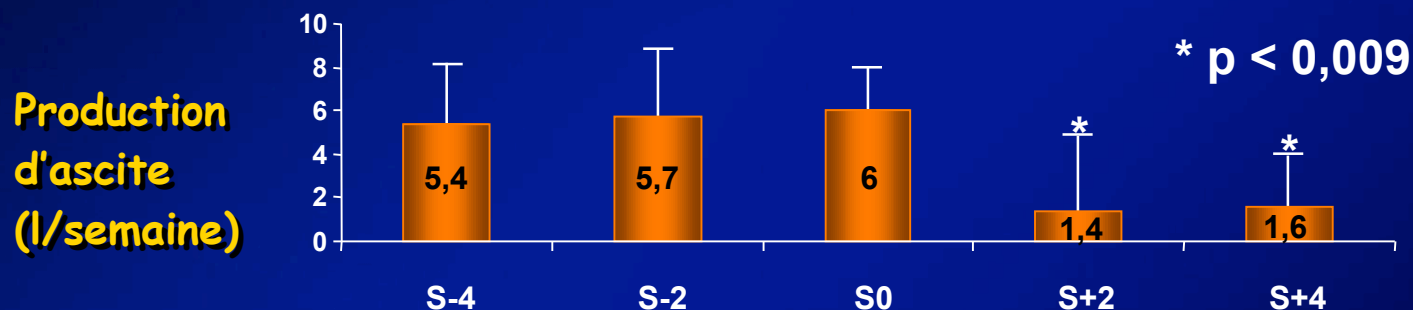
Midodrine : deux essais négatifs

- **Prévention de la dysfonction circulatoire après paracentèse (Appenrodt, Abstract 217)**
 - Etude randomisée contrôlée comparant la midodrine (1,5 mg x 3/j, pendant 2 jours, n = 11) à l'albumine (n = 13) après paracentèse
 - Résultats : augmentation importante (> 50 %) de la rénine plasmatique, témoignant d'une hypovolémie, chez 60 % des patients traités par midodrine et 30 % de ceux traités par albumine
 - Augmentation significative de l'aldostéronémie plasmatique dans le groupe midodrine mais pas albumine
 - Survenue d'un cas de syndrome hépatorénal de type 1 dans le groupe midodrine
- **Prévention de la récurrence du syndrome hépatorénal à l'arrêt de la terlipressine (Alessandria, Abstract 216)**
 - Un groupe de 9 patients traités avec succès par la glypressine et ayant reçu de la midodrine, 7,5 à 12,5 mg X 3/j en relais de la glypressine
 - Comparaison avec un groupe contrôle historique apparié sur l'âge, l'insuffisance rénale et hépatique, le taux de rénine plasmatique
 - Aucune différence dans le taux de récurrence du syndrome hépatorénal



Midodrine : ... et un essai positif

- Etude ouverte, non contrôlée
- But : évaluer l'efficacité de l'administration chronique de la midodrine dans l'ascite résistante aux diurétiques
- Inclusion : ascite réfractaire, traitement diurétique, pression artérielle moyenne < 80 mm Hg et créatinine sérique < 135 mmol/l
- 8 patients consécutifs ont reçu de la midodrine (5-10 mg/j) pendant 4 semaines

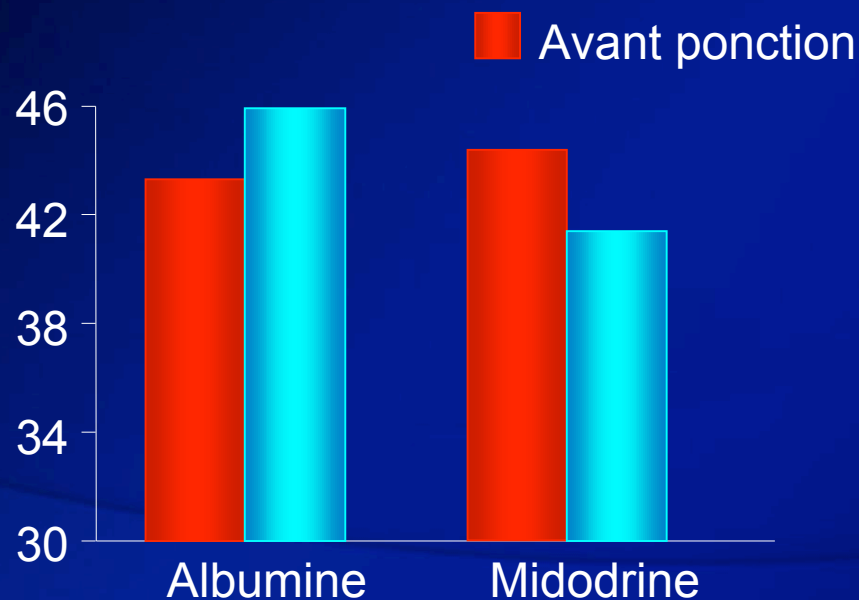


- Diminution de 75 % de la production d'ascite
- Entraîne un arrêt des paracentèses dans 37 % des cas
- Augmentation de la pression artérielle moyenne dans 100 % des cas
- Augmentation de la natriurèse dans 75 % des cas

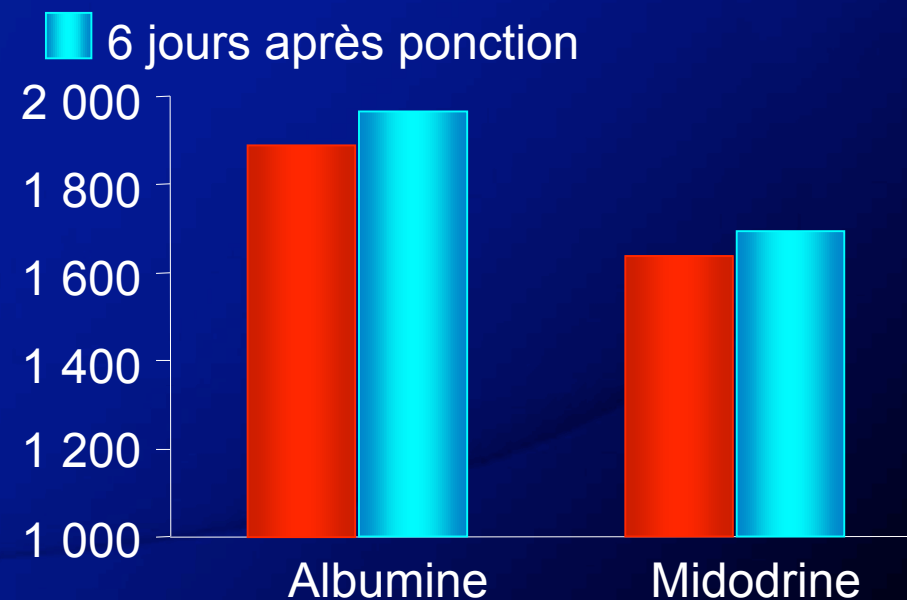
Ponction évacuatrice d'ascite de large volume : midodrine versus albumine

- Patients atteints de cirrhose avec ascite tendue
- Prévention du syndrome de dysfonction circulatoire
- Étude randomisée
 - Albumine (8 g/litre d'ascite) [n = 20] versus
 - Midodrine (2,5 _ 12,5 mg/8 h per os) [n = 20]

Activité rénine plasmatique (mg/ml/h)



Aldostéronémie (pg/ml)



- Augmentation de la diurèse et de la natriurèse : midodrine > albumine
- Coût : midodrine < albumine

Traitement de l'ascite

- antiV2 _ Oui, mais ne modifie pas l'histoire naturelle
- rFVIIa _ Non (?)
- Midodrine _ peut-être

Syndrome hépato-rénal

Syndrome hépato-rénal

Conférence de Consensus 2003

- Définitions :
 - SHR de type 1 : insuffisance rénale aiguë rapidement évolutive (créatininémie $> 230 \mu\text{mol/L}$, ou clairance de la créatinine $< 20 \text{ ml/min}$), en moins de 15 jours. La médiane de survie spontanée est de 15 jours à partir du diagnostic.
 - SHR de type 2 : insuffisance rénale moins sévère et d'évolution plus lente. La médiane de survie spontanée est de l'ordre de 6 mois
- SHR de type 1 : la terlipressine associée à l'albumine est utilisée prioritairement (la fonction hépatique est habituellement incompatible avec la mise en place d'un TIPS)
- SHR de type 2 : les places respectives du TIPS et de la terlipressine doivent être évaluées.

SHR-1 : Effets de la terlipressine

Etude rétrospective multicentrique française

Analyse multivariée

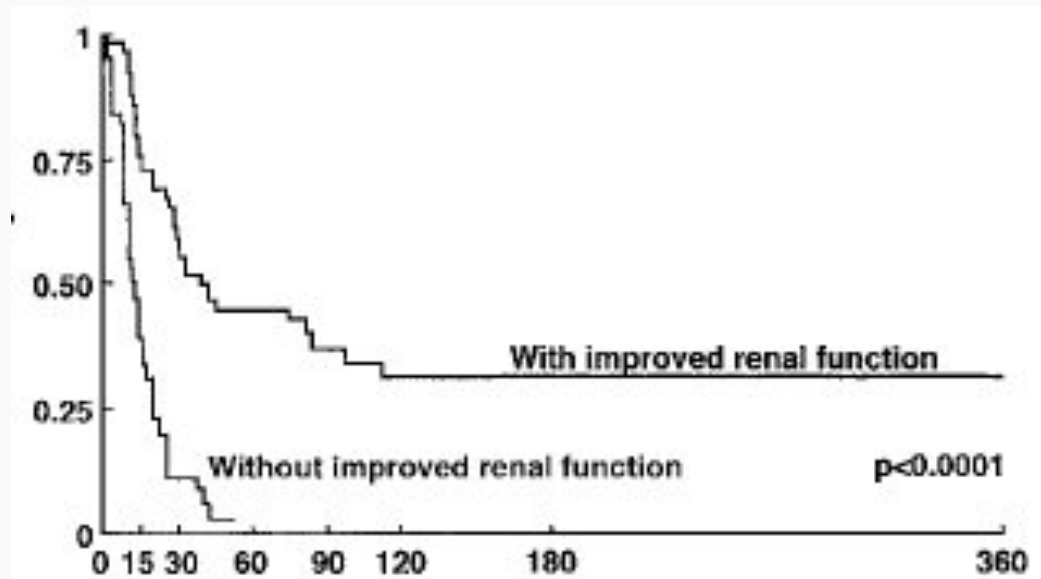
**Amélioration
de la fonction
rénale***

**Amélioration
de la survie**

- Age jeune
- Child-Pugh initial < 13

- Amélioration de la fonction rénale sous telipressine*
- Child-Pugh initial ≤ 11

SHR de type 1 : Survie en fonction de la réponse rénale à la terlipressine*



* : créatininémie < 130 $\mu\text{mol/l}$ ou $\downarrow \geq 20\%$ entre J0 et le dernier jour d'administration

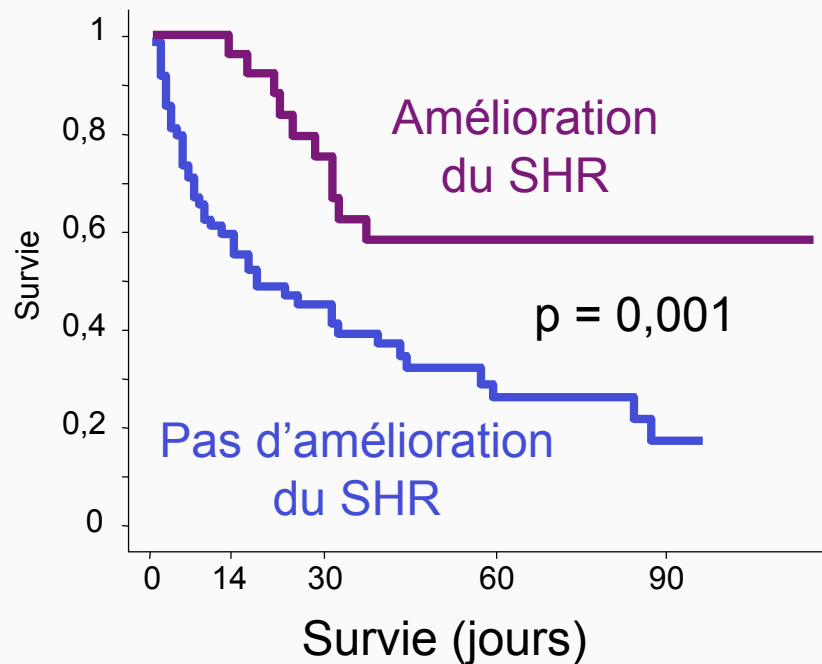
Moreau et al. Gastroenterology 2002

SHR-1 : Étude randomisée en double aveugle terlipressine versus placebo (1)

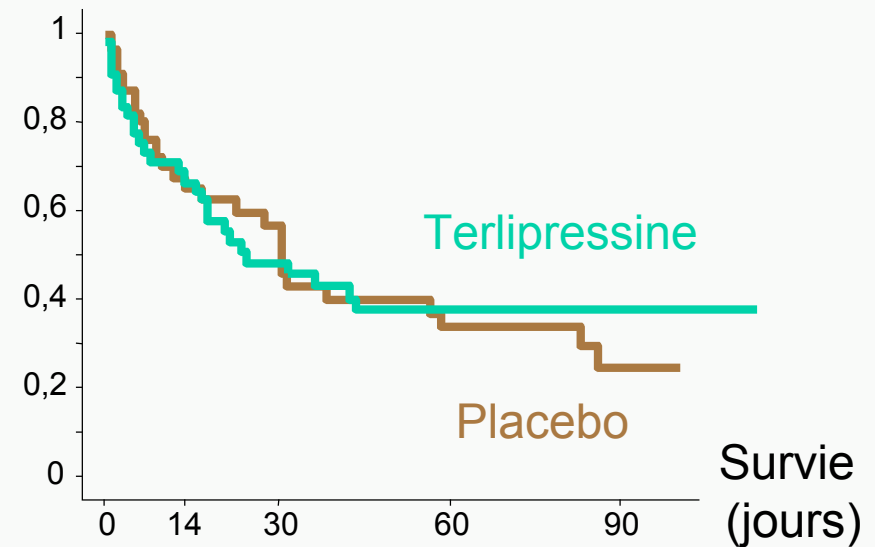
112 patients avec SHR-1
MELD = 33, Child Pugh = 11 – 12
Créatininémie = 350 $\mu\text{mol/l}$

La terlipressine a entraîné une
amélioration significative de la
créatininémie

Impact de l'amélioration du SHR
sur la survie sans TH



Impact du traitement
sur la survie sans TH

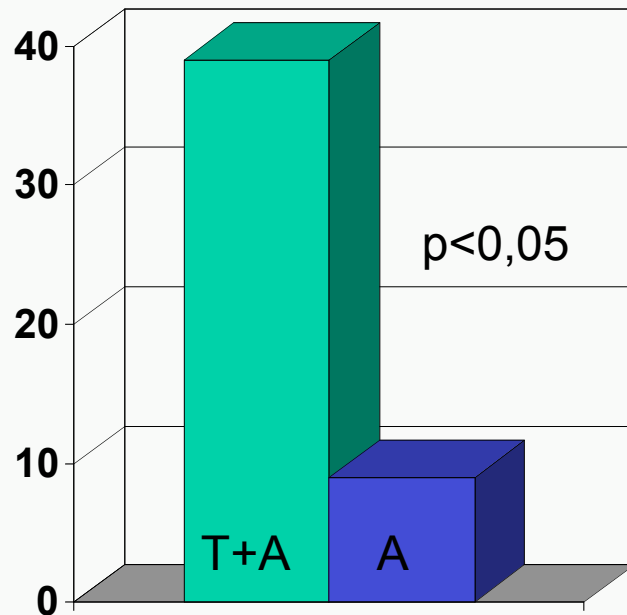


Sanyal et al. AASLD 2006

SHR-1 : Étude randomisée en double aveugle terlipressine versus placebo (2)

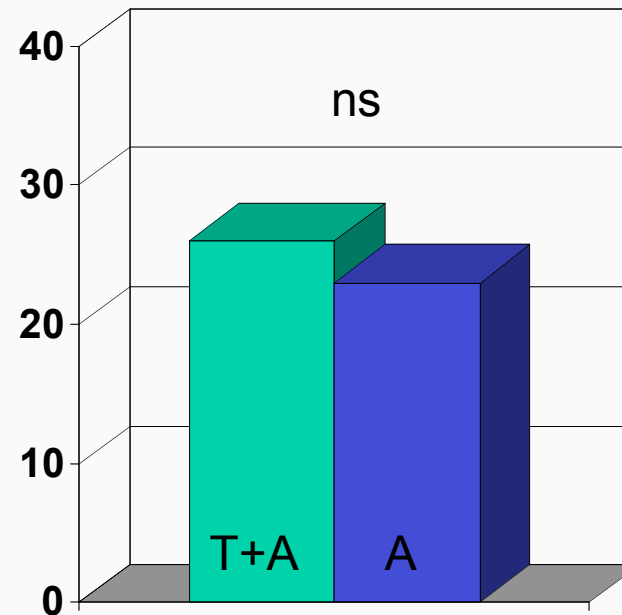
45 patients avec SHR : Albumine seule (n = 22 dont 7 SHR-2)
Terlipressine + Albumine (n = 23 dont 7 SHR-2)
Réponse partielle : ↓ créatininémie > 50 %; complète : ↓ < 130 mmol/l

Taux de réponse à 3 mois (%)



Facteurs prédictifs de réponse :
traitement T+A et diurèse > 500 ml/j

Survie à 3 mois (%)



Facteurs prédictifs de survie :
Réponse complète et natrémie à l'inclusion

Martin-Llahi et al. J Hepatol 2007; 46 (S1) : S36

Syndrome hépato-rénal de type 1

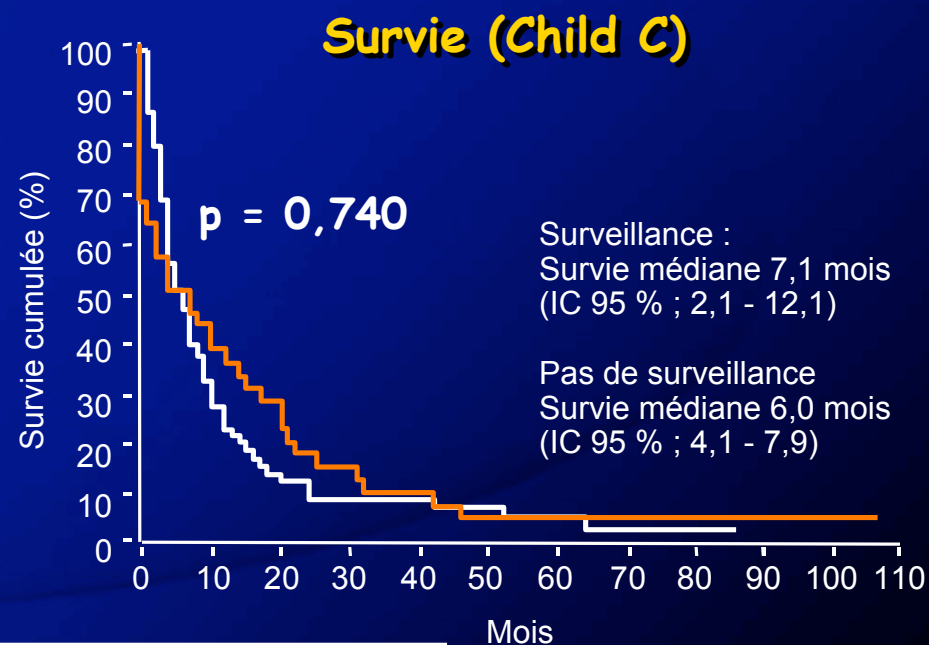
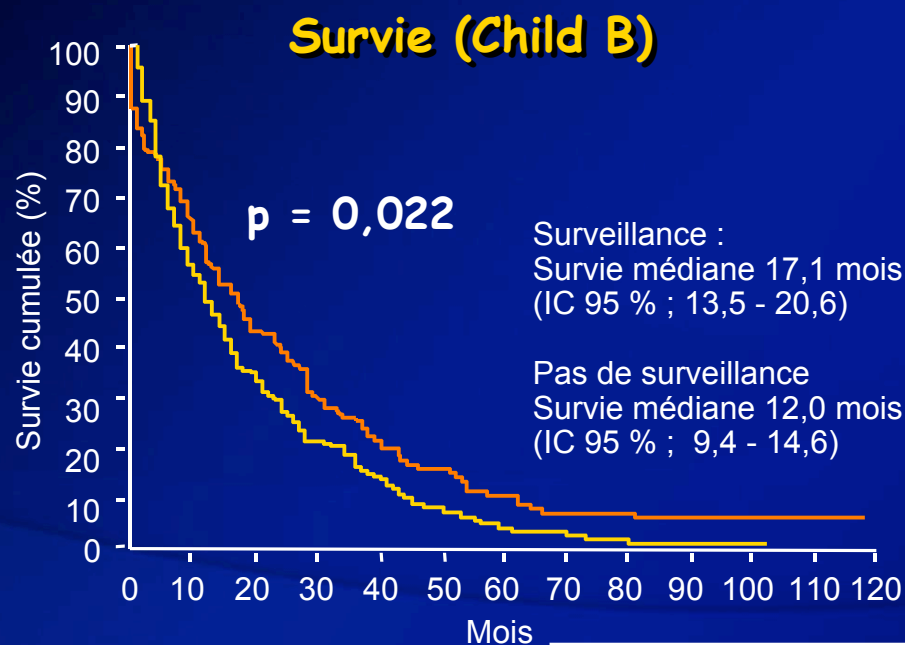
La terlipressine (+ albumine) :

- **Améliore la fonction rénale**
- **N'améliore pas la mortalité**

Dépistage du carcinome hépatocellulaire

Le dépistage échographique du carcinome hépatocellulaire (CHC) améliore la survie chez les patients cirrhotiques Child B

- Etude rétrospective à partir d'une base de données de 1 834 patients italiens ayant un CHC (1987-2004)
- 468 Child-Pugh B, 140 Child-Pugh C
- Comparaison des survies en fonction de l'existence d'une surveillance échographique (semestrielle ou annuelle) ou l'absence de surveillance



— Pas de surveillance — Surveillance

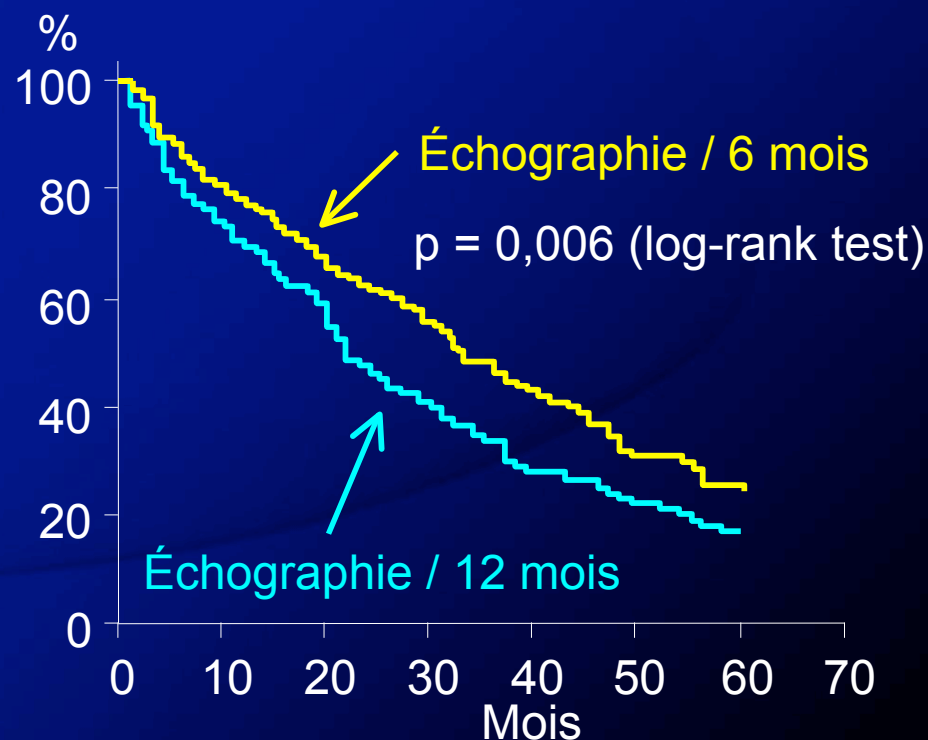
Dépistage du carcinome hépatocellulaire : surveillance semestrielle > annuelle ?

- Étude rétrospective (de Mai 1990 à Décembre 2005)
- Patients avec un diagnostic de carcinome hépato-cellulaire (n = 400)
 - Groupe 1 : échographie + alphaFP tous les 6 mois (n = 219)
 - Groupe 2 : échographie + alphaFP tous les 12 mois (n = 181)

Caractéristiques au dépistage

	/ 6 mois	/ 12 mois	p
Child A/B/C	135/49/35	88/54/39	0,03
AFP (moy.)	850	2 478	0,003
TNM 1 + 2	79 %	63 %	< 0,001
3 + 4	21 %	36 %	

Survie des patients avec carcinome hépatocellulaire (%)



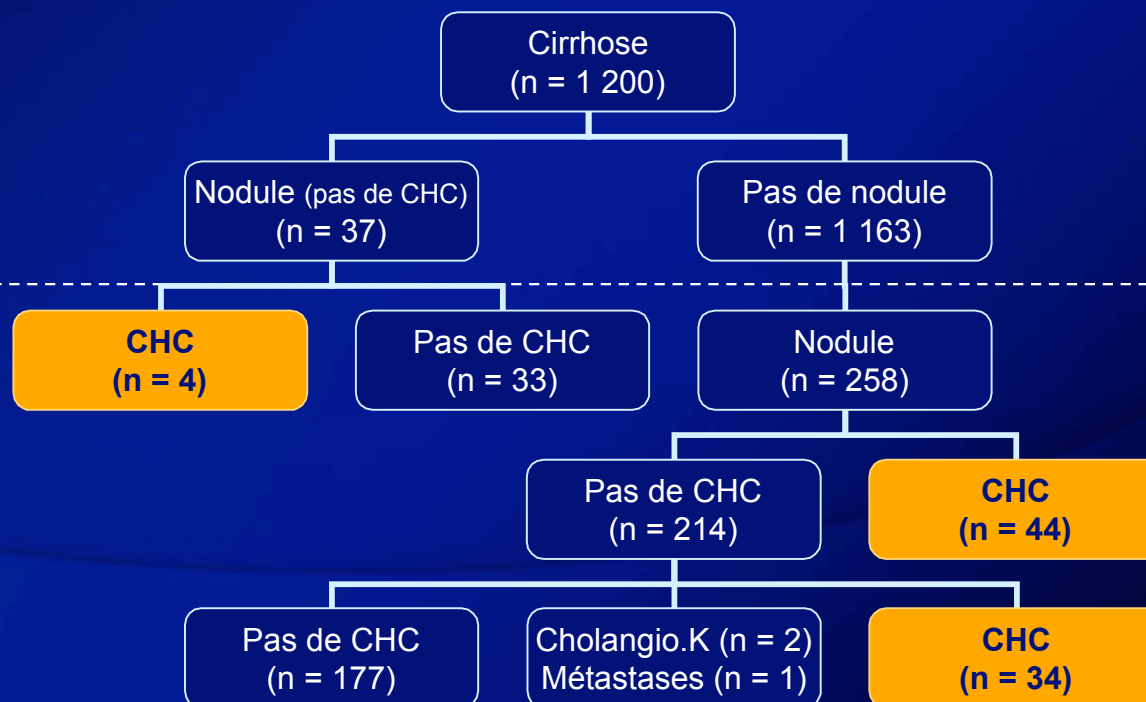
Dépistage échographique du carcinome hépatocellulaire (CHC) au cours de la cirrhose : 3 versus 6 mois (1)

**1 200 cirrhotiques (87,5 % Child A, 12,5 % Child B)
44 centres (07.2000 – 02.2005)**

Randomisation	Echographie 6 mois n = 596	Echographie 3 mois n = 604
Suivi moyen (mois)	52+/-16	52+/- 16
Intervalle entre les échographies (j)	170 [82-195]	91 [72-112]

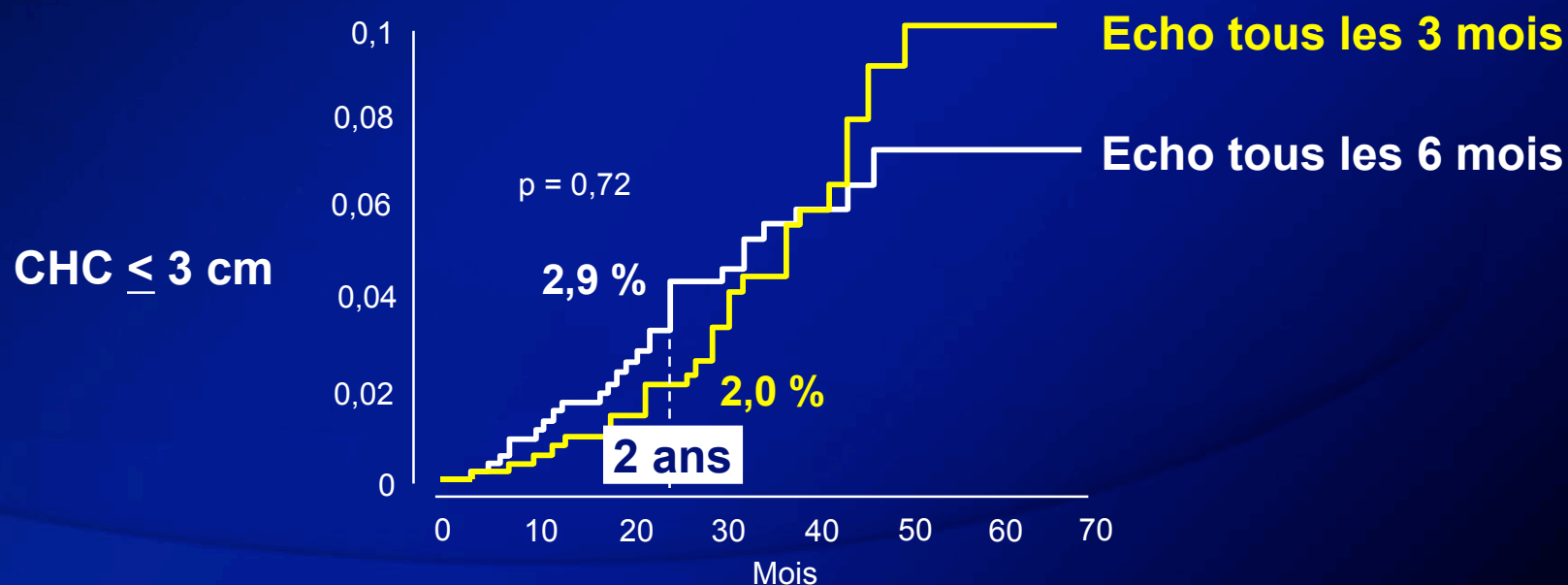
INCLUSION

SUIVI



Dépistage échographique du carcinome hépatocellulaire (CHC) au cours de la cirrhose : 3 versus 6 mois (2)

	Echographie / 6 mois	p	Echographie / 3 mois
% Incidence d'un nodule à 2 ans	15,3	0,046	23,6
% Incidence du CHC à 2 ans	3,1	ns	4,5
% Incidence du CHC < 3 cm à 2 ans	2,0	ns	2,9
% Survie à 2 ans	93,7	ns	96



Le rapprochement du délai des échographies augmente l'incidence de détection des nodules mais pas celle de la détection des petits CHC

Dépistage du carcinome hépato-cellulaire

Efficace (/ absence de dépistage)

Surtout chez les malades Child A ou B

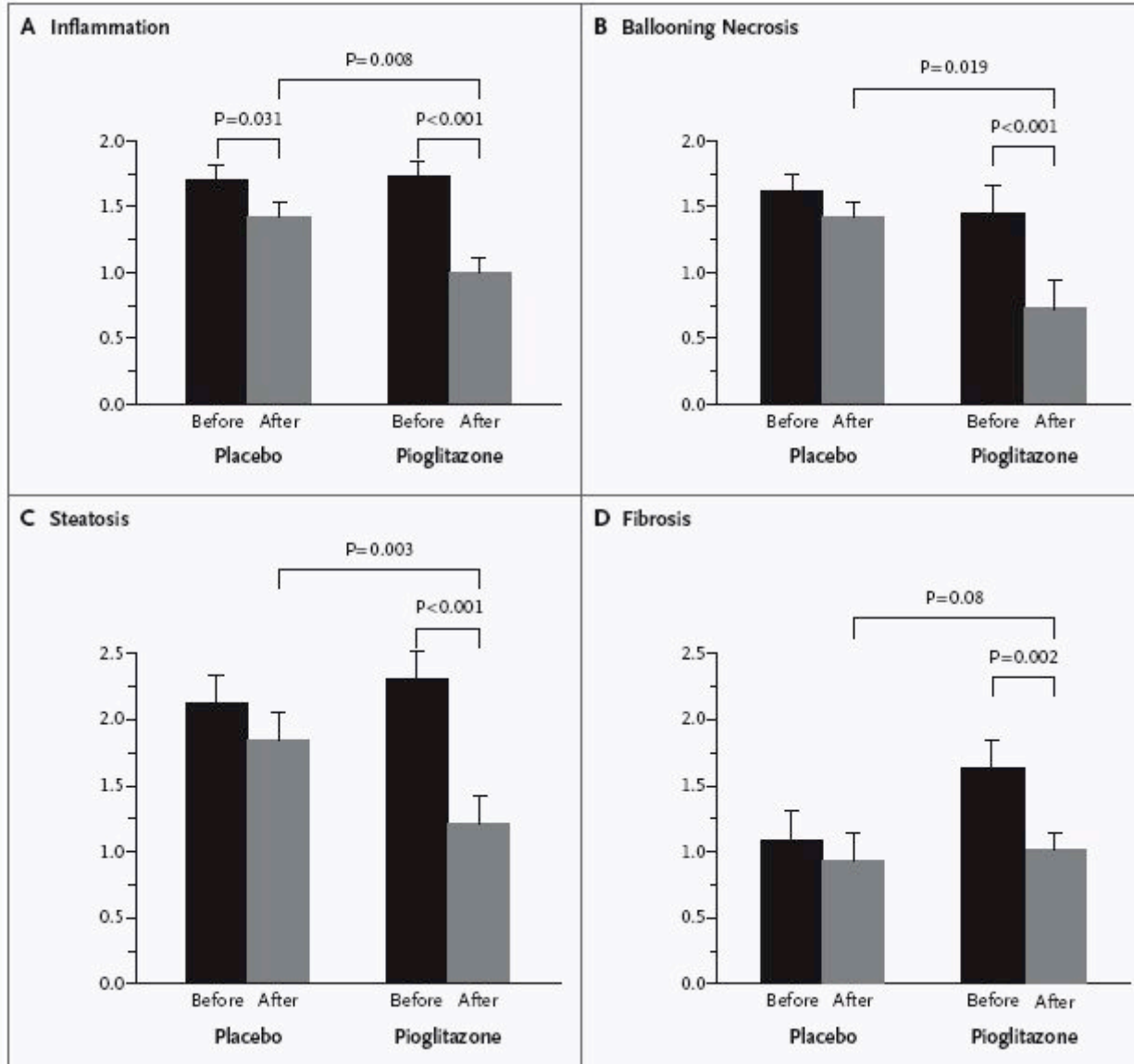
Echographie

Rythme ?

NASH

Stéato-hépatite non alcoolique

Pioglitazone



NASH avec intolérance
aux HdC ou diabète
de type 2 (n = 55)

Etude randomisée :

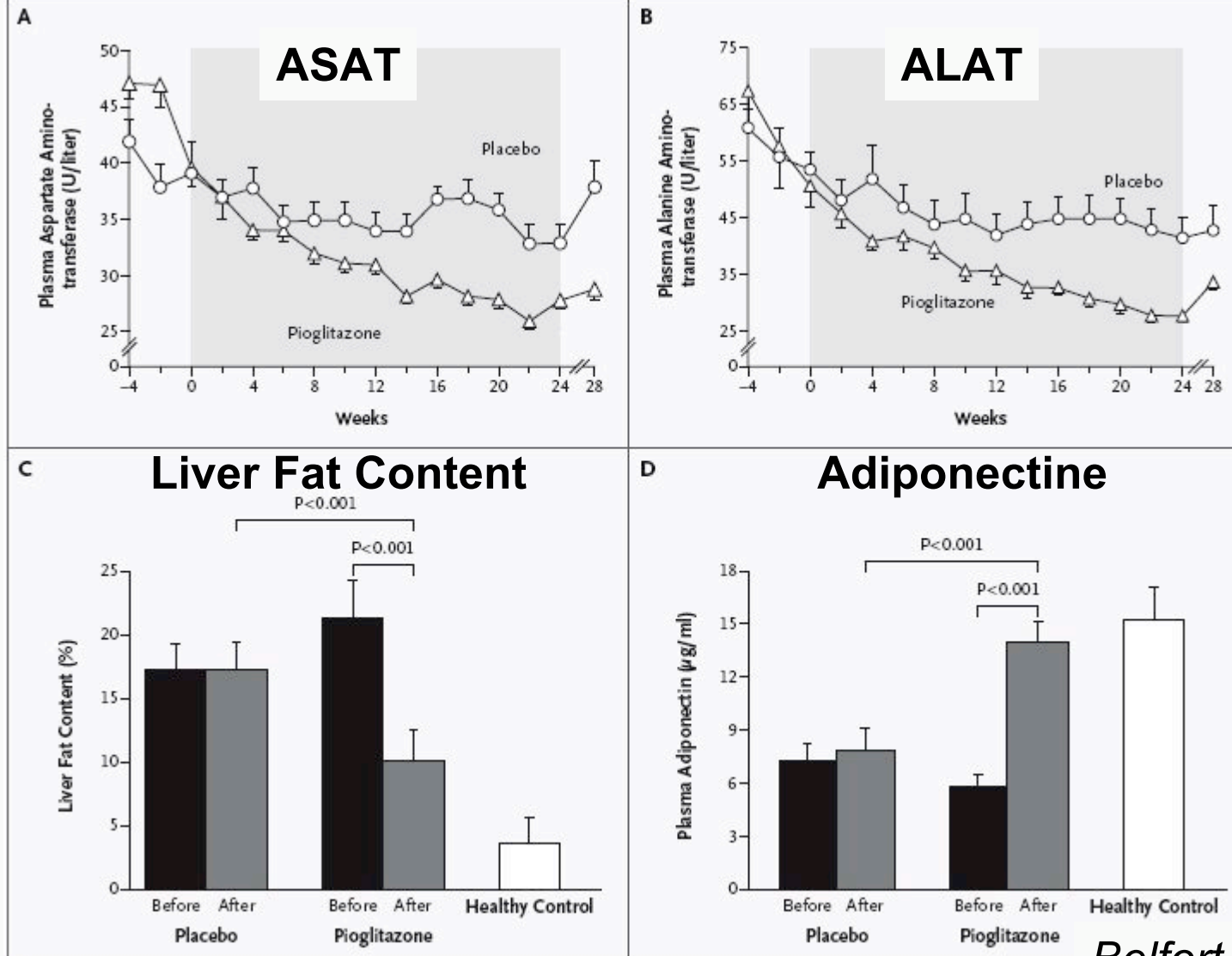
- Pioglitazone + régime
- Placebo + régime

Pendant 6 mois

Biopsies hépatiques

Belfort et al. NEJM 2006

Pioglitazone



Belfort et al. NEJM 2006

NASH

Les thiazolidinediones :

- **_ Insulino-résistance**
- **_ Stéatose et inflammation**
- **Fibrose ?**
- **_ Poids**
- **Inocuité cardio-vasculaire ?**