

# Complications de la cirrhose

## Philippe Sogni

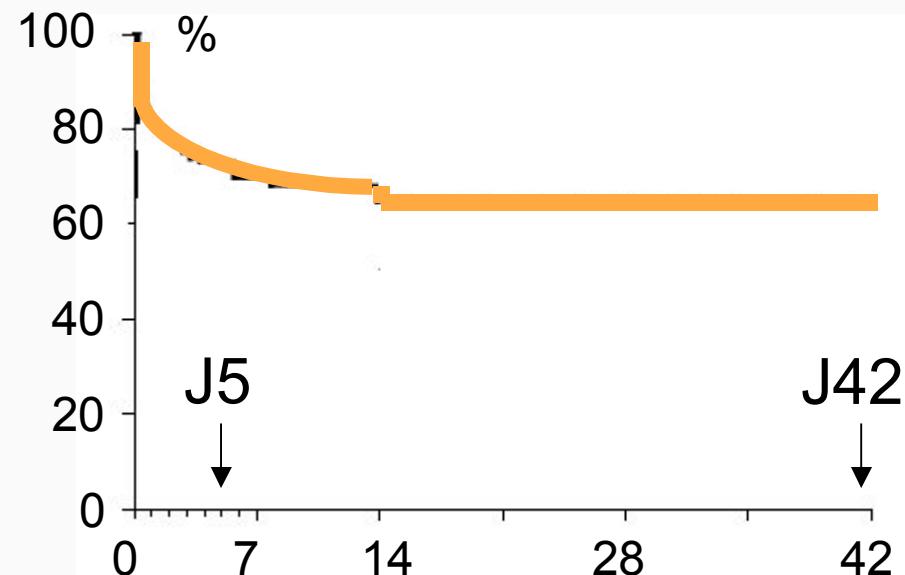
Pôle médico-chirurgical d'Hépato-gastroentérologie  
Hôpital Cochin et Université Paris Descartes



# **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

Sogni

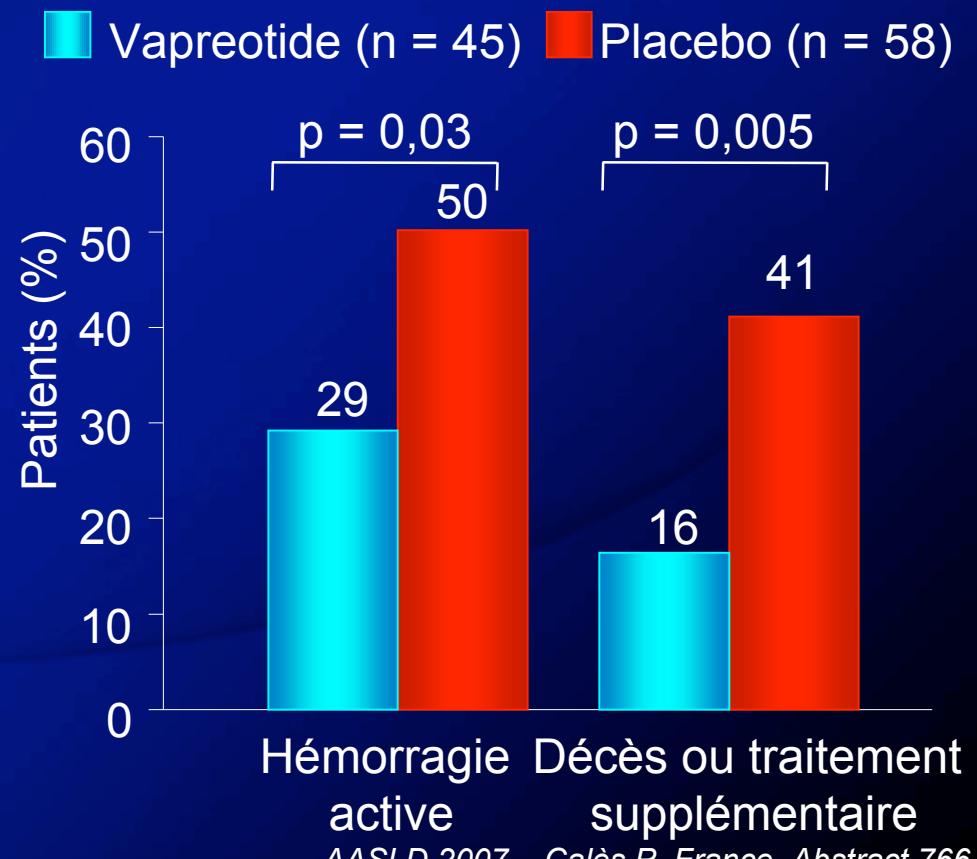
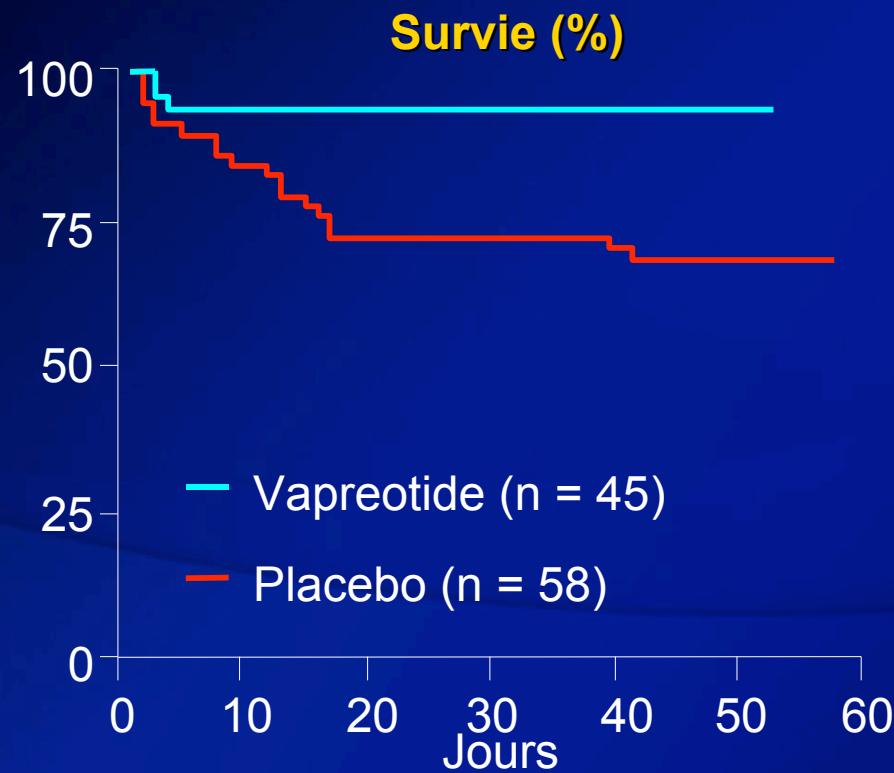
Traitement  
endoscopique

Antibioprophylaxie

Réanimation  
Remplissage

## 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)



# **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)



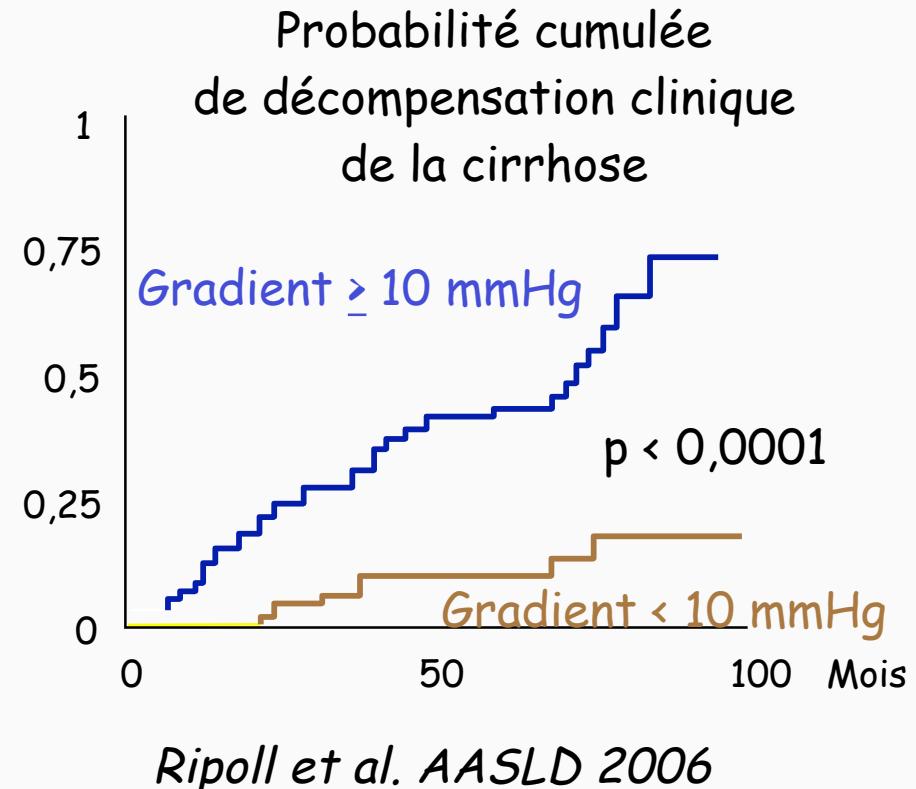
# Gradient de pression hépatique

## 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

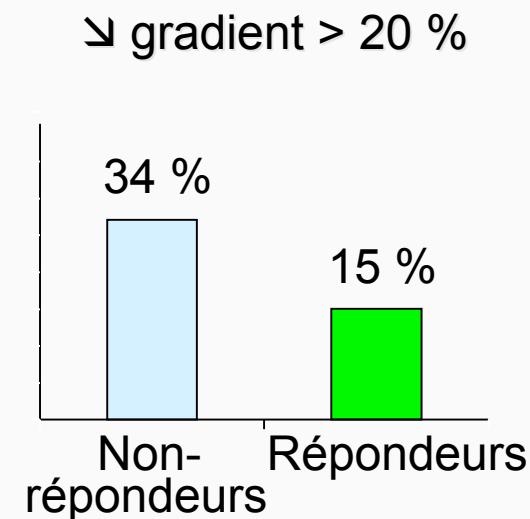
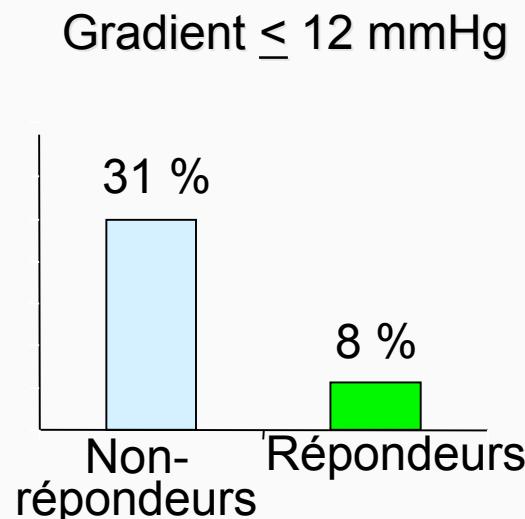
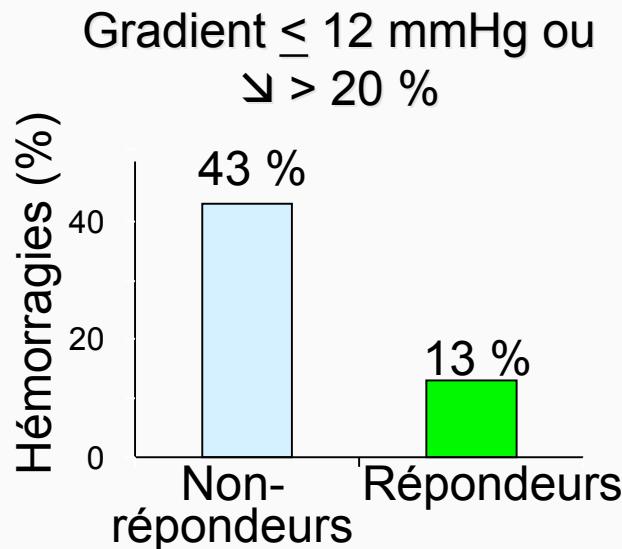
Variable	Risque relatif	IC <sub>95</sub>
Gradient de pression	1,11	1,05-1,17
Albuminémie	0,37	0,22-0,62
Score de MELD	1,15	1,03-1,29



# 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)



RR : 0,27 (0,14-0,52)  
Hétérogénéité :  $p = 0,01$

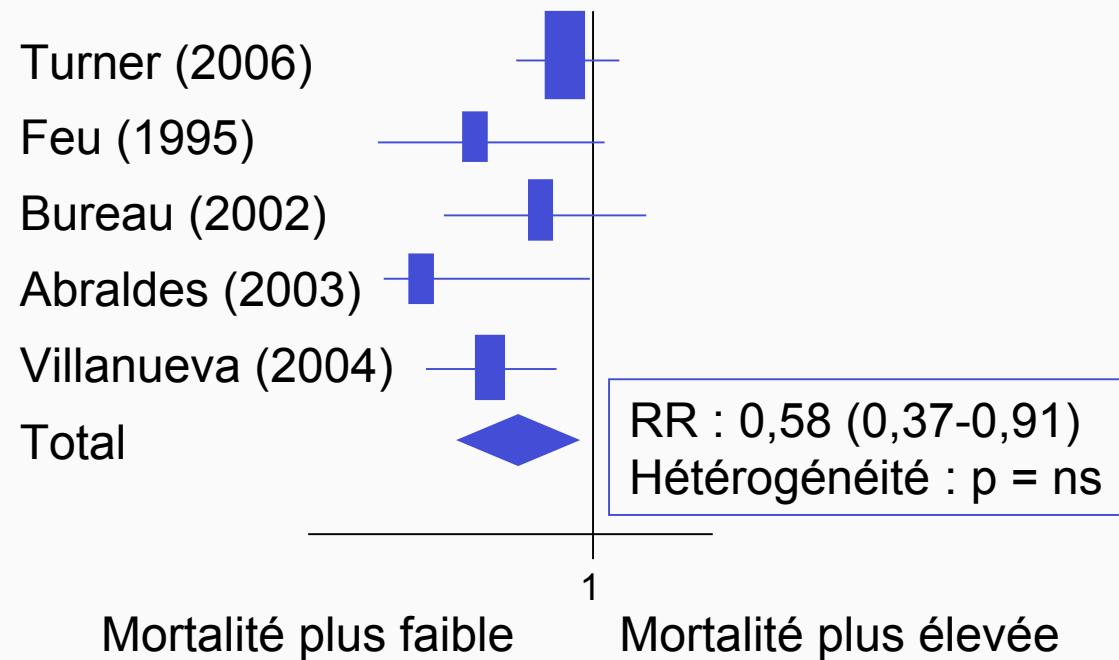
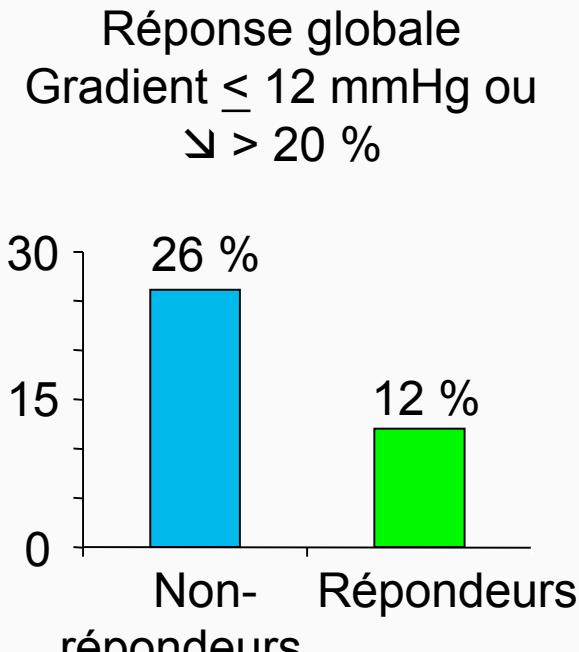
RR : 0,48 (0,28-0,81)  
Hétérogénéité :  $p = \text{ns}$

RR : 0,41 (0,20-0,81)  
Hétérogénéité :  $p = 0,007$

# 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

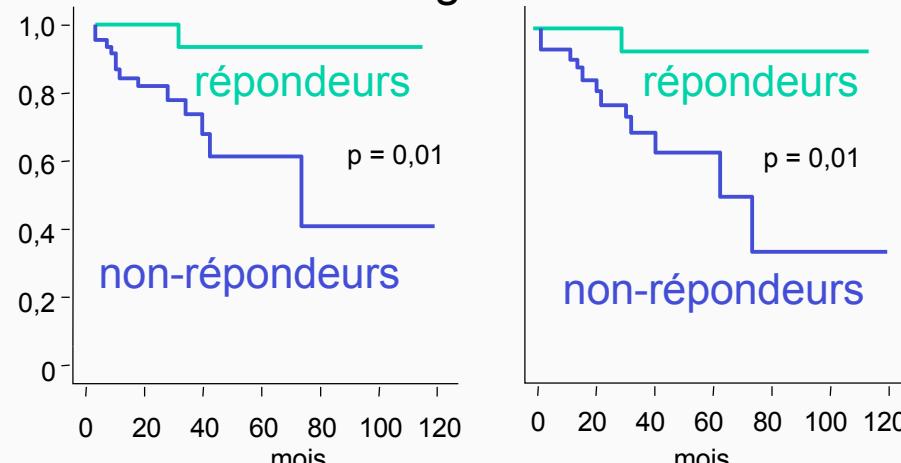
### Test : administration aiguë de propranolol IV

88 patients cirrhotiques (VO gr III)

2 cathétérismes à 1 – 3 mois

Nadolol en prévention primaire

Absence d'hémorragie



Réponse :  $\downarrow$  gradient  $> 10 \%$

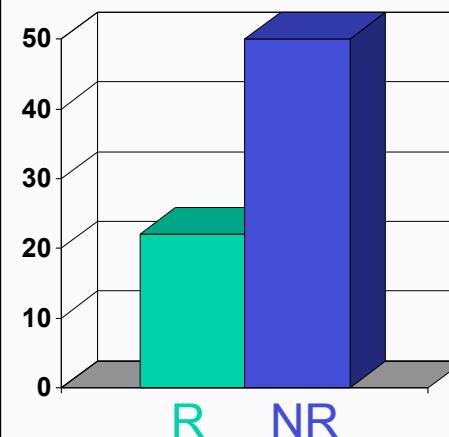
Aracil et al.  
*J Hepatol* 2007; 46 (S1) : S35

97 patients cirrhotiques (VO II ou III)

2 cathétérismes à 1 – 3 mois

Prévention primaire et secondaire

Risque hémorragique à 4 ans



Réponse :  $\downarrow$  gradient  $> 12,5 \%$

La Mura et al.  
*J Hepatol* 2007; 46 (S1) : S96

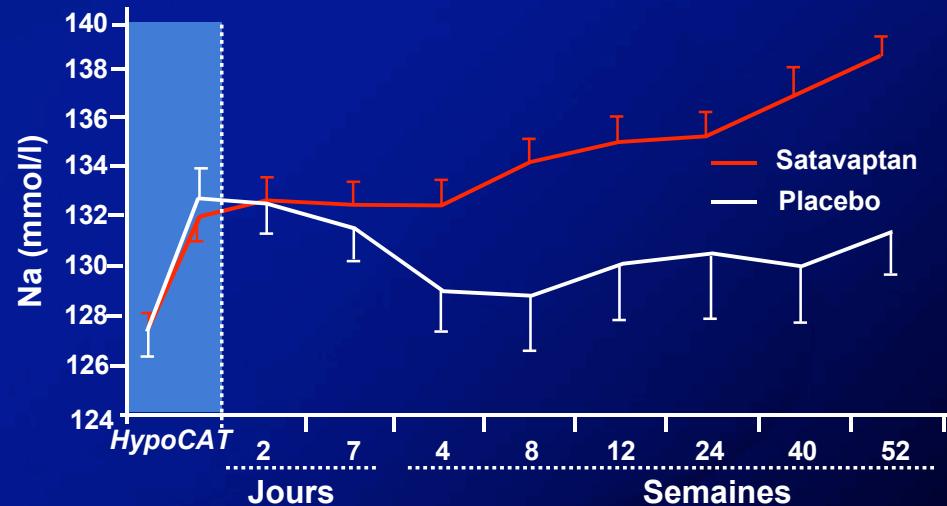
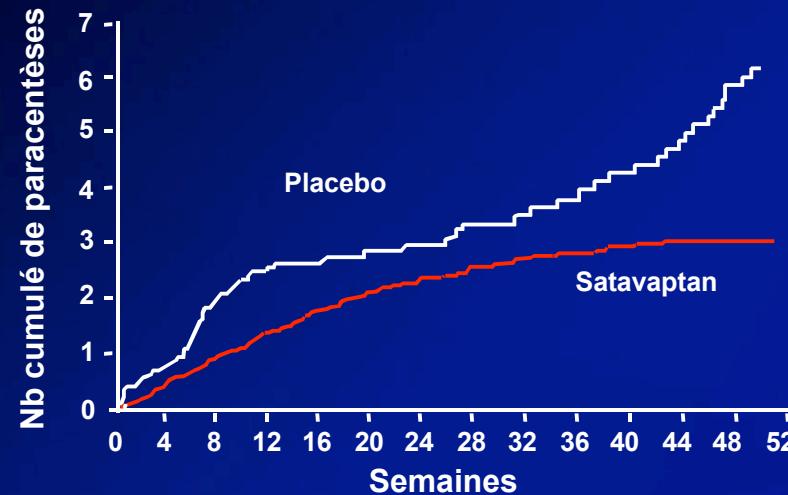
# Gradient de pression hépatique

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

# **Traitemen<sup>t</sup> de l'ascite**

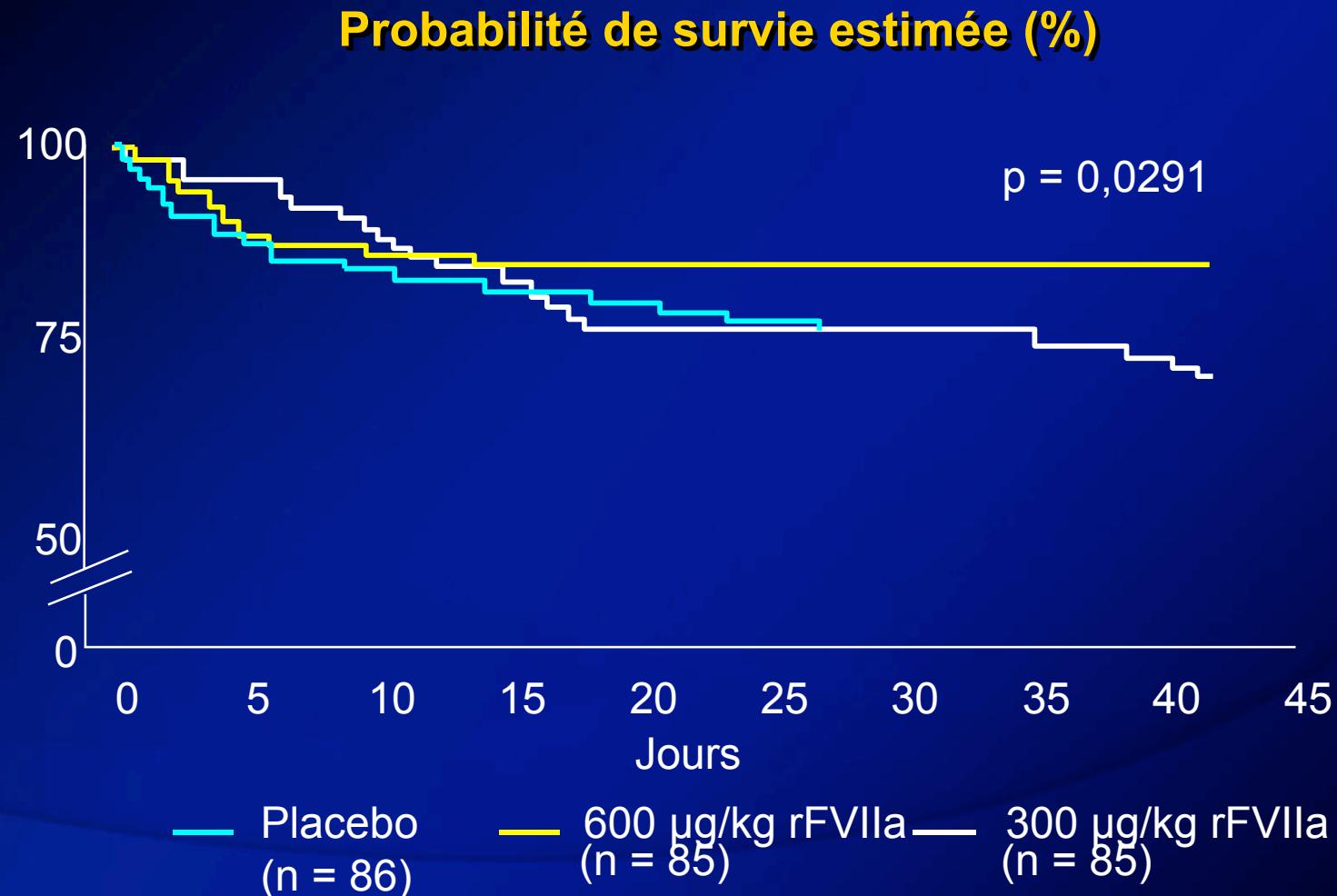
## Meilleur contrôle de l'ascite et de l'hyponatrémie avec le satavaptan

- 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  $\rightarrow$  12,5 ; 25 ou 50 mg/mg/j selon natrémie
- Traitements diurétiques libres
- Buts : effet sur 1) hyponatrémie ; 2) ascite ; 3) fonctions cognitives ; 4) tolérance



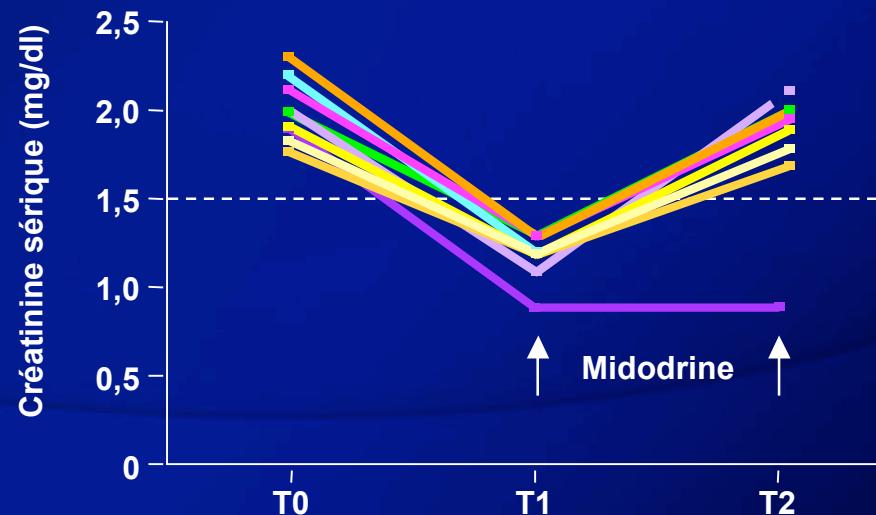
- S 52, 88 % des patients sous satavaptan avaient une natrémie normale ( $> 135 \text{ mmol/l}$ ) versus 14 % du groupe placebo
- Le satavaptan réduisait considérablement le recours aux fortes doses de diurétiques (17 % dans le groupe satavaptan versus 67 % dans le groupe placebo à S24)
- Amélioration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

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



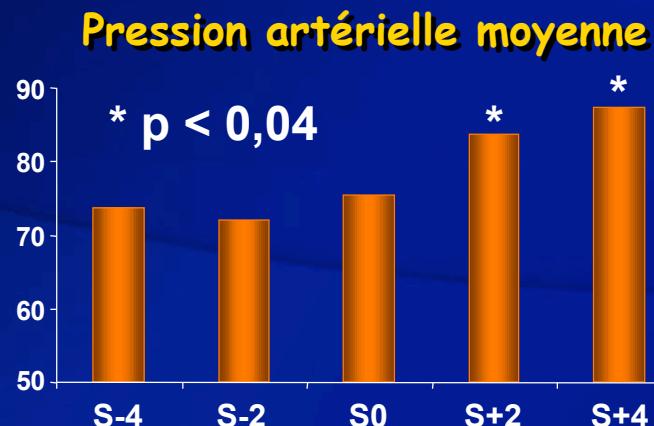
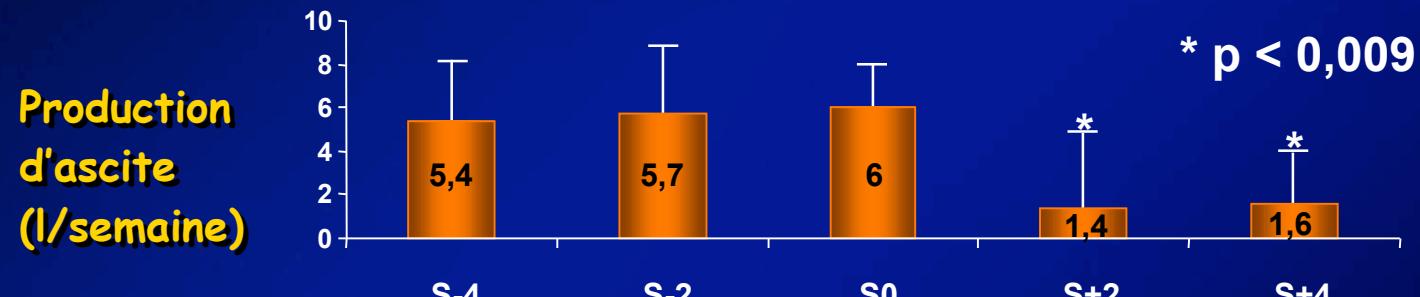
# Midodrine : deux essais négatifs

- **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 récidive 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 récidive 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

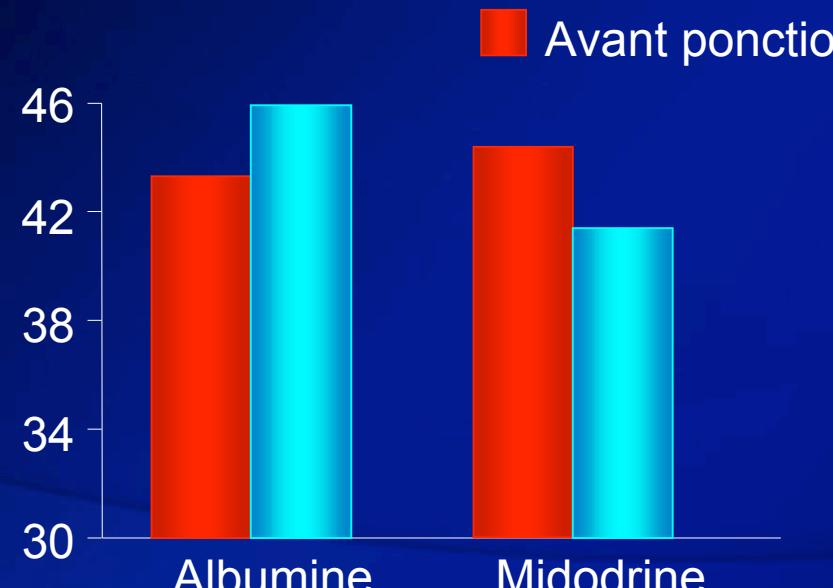


- Diminution de 75 % de la production d'ascite
- Entraîne un arrêt des paracentèses dans 37 % des cas
- Augmentation de la pression artérielle moyenne dans 100 % des cas
- Augmentation de la natriurèse dans 75 % des cas

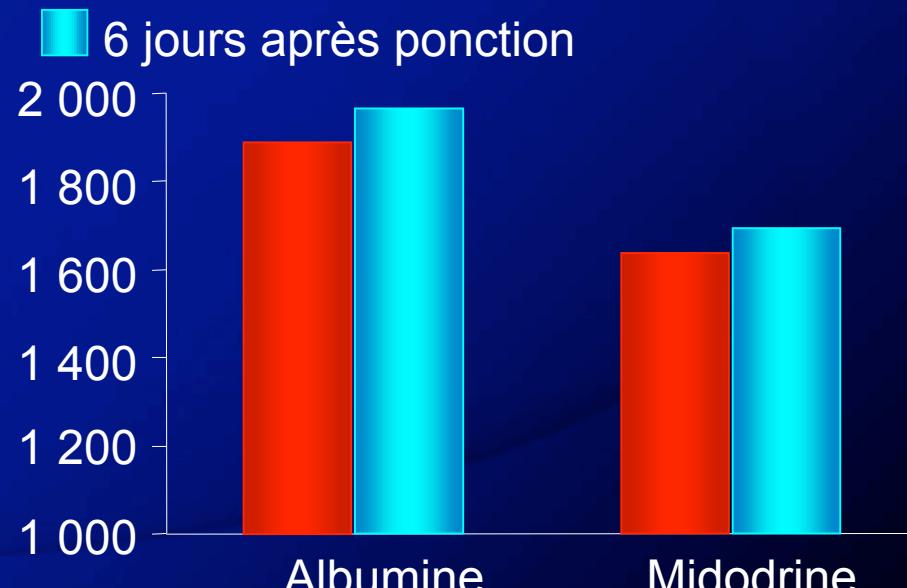
# Ponction évacuatrice d'ascite de large volume : midodrine versus albumine

- 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

# Traitemen~~t~~ment 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

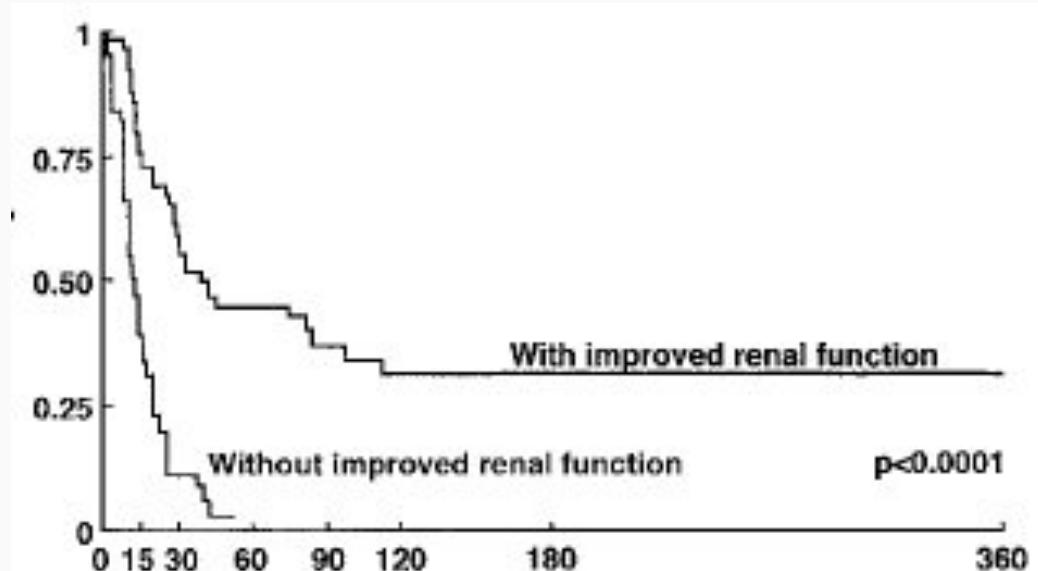
Amélioration de la fonction rénale\*

- Age jeune
- Child-Pugh initial < 13

Amélioration de la survie

- 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\*



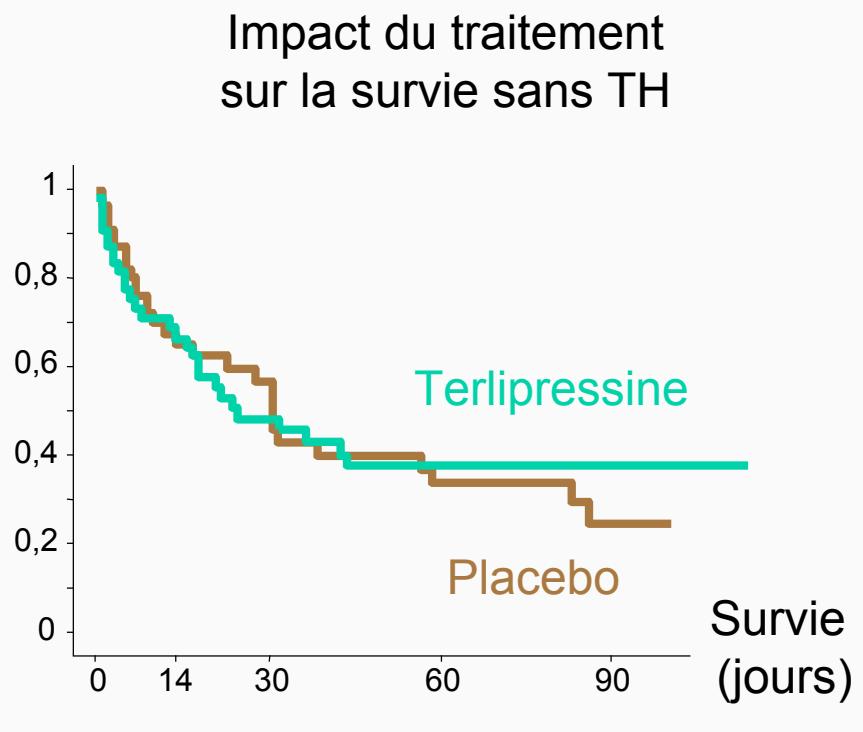
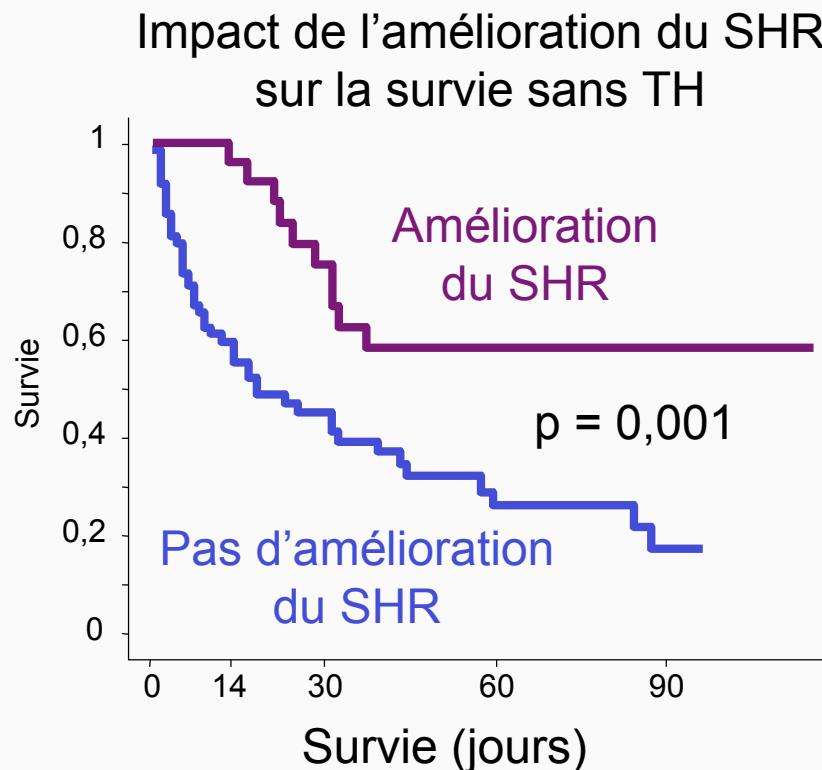
\* : créatininémie < 130  $\mu\text{mol/l}$  ou  $\downarrow \geq 20\%$  entre J0 et le dernier jour d'administration

Moreau et al. Gastroenterology 2002

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

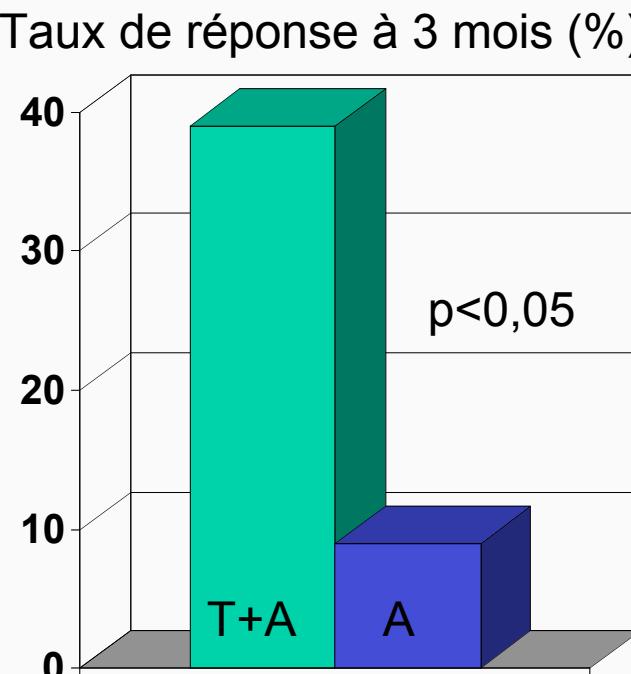
112 patients avec SHR-1  
MELD = 33, Child Pugh = 11 – 12  
Créatininémie = 350 µmol/l

La terlipressine a entraîné une amélioration significative de la créatininémie

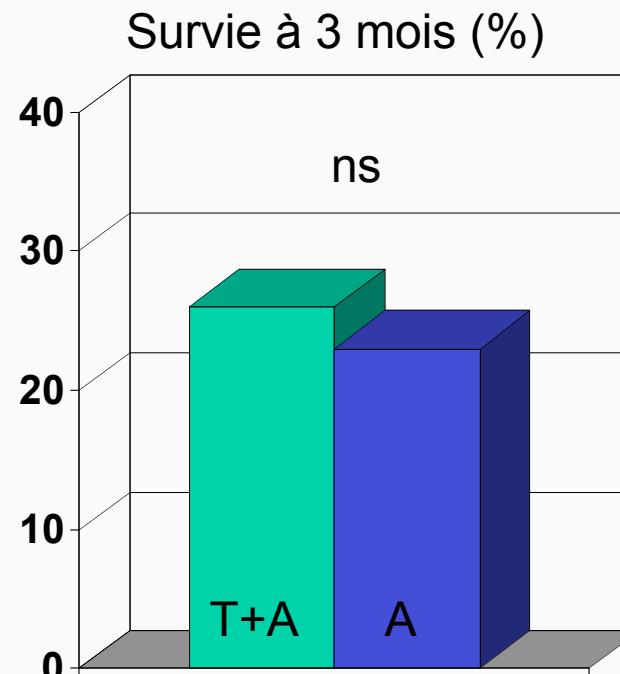


Sanyal et al. AASLD 2006

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



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



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

# **Syndrome hépato-rénal de type 1**

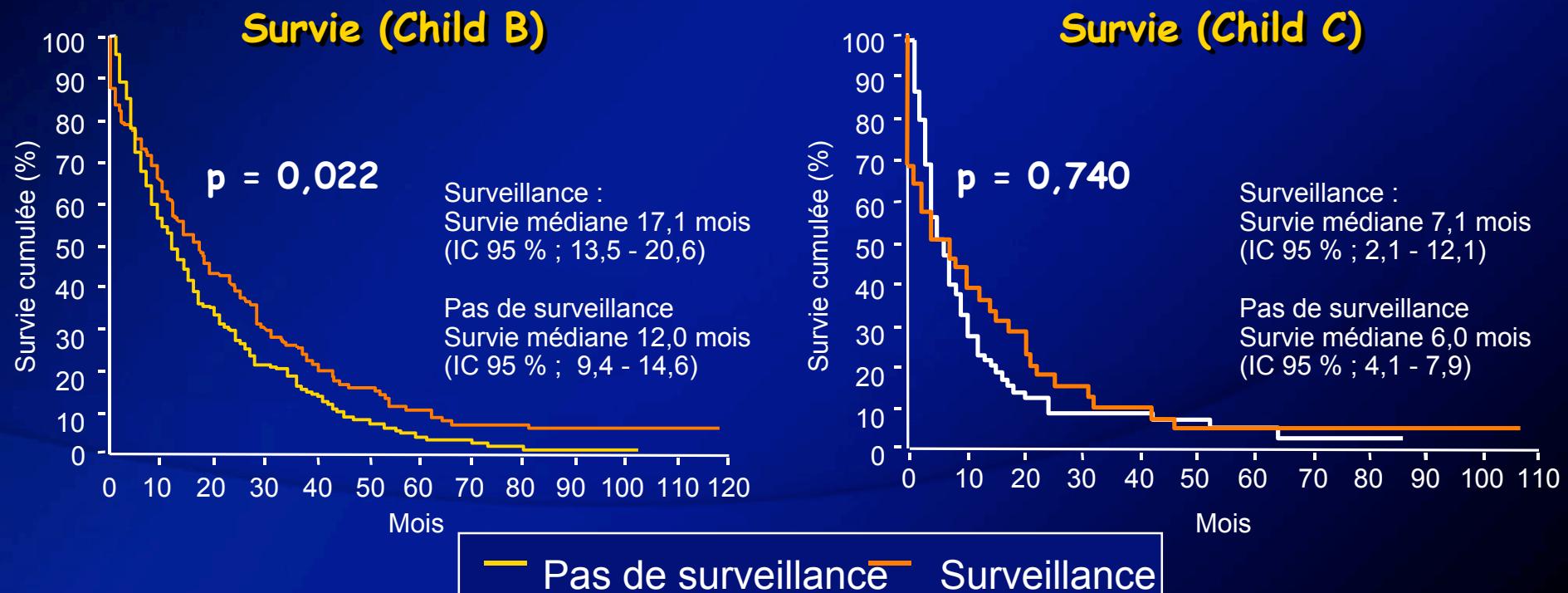
**La terlipressine (+ albumine) :**

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

# **Dépistage du carcinome hépato-cellulaire**

## 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



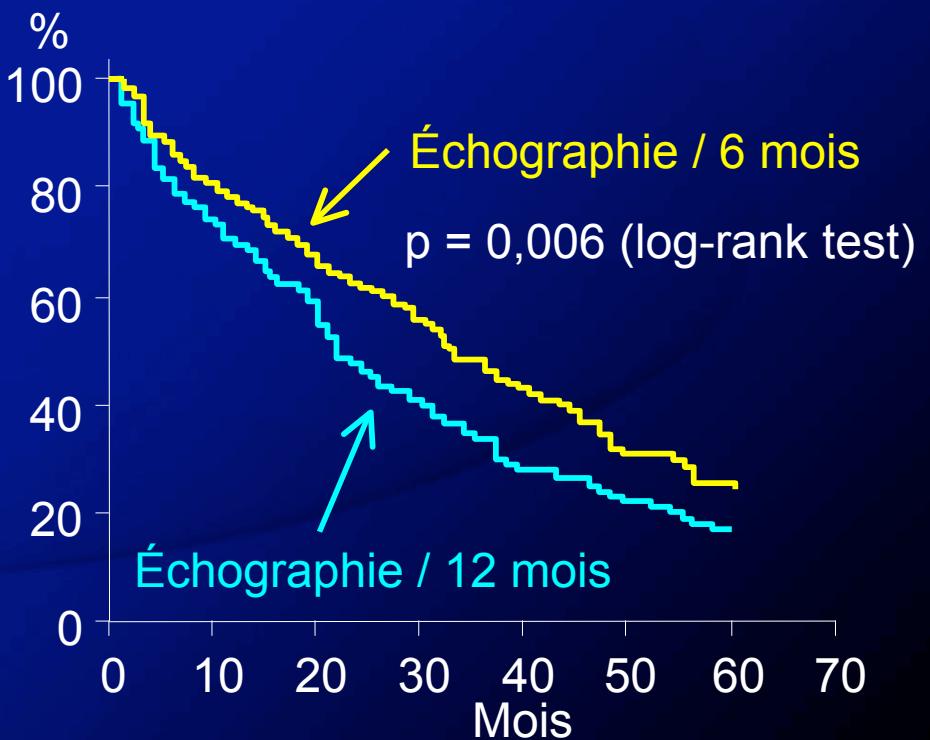
# Dépistage du carcinome hépatocellulaire : surveillance semestrielle > annuelle ?

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

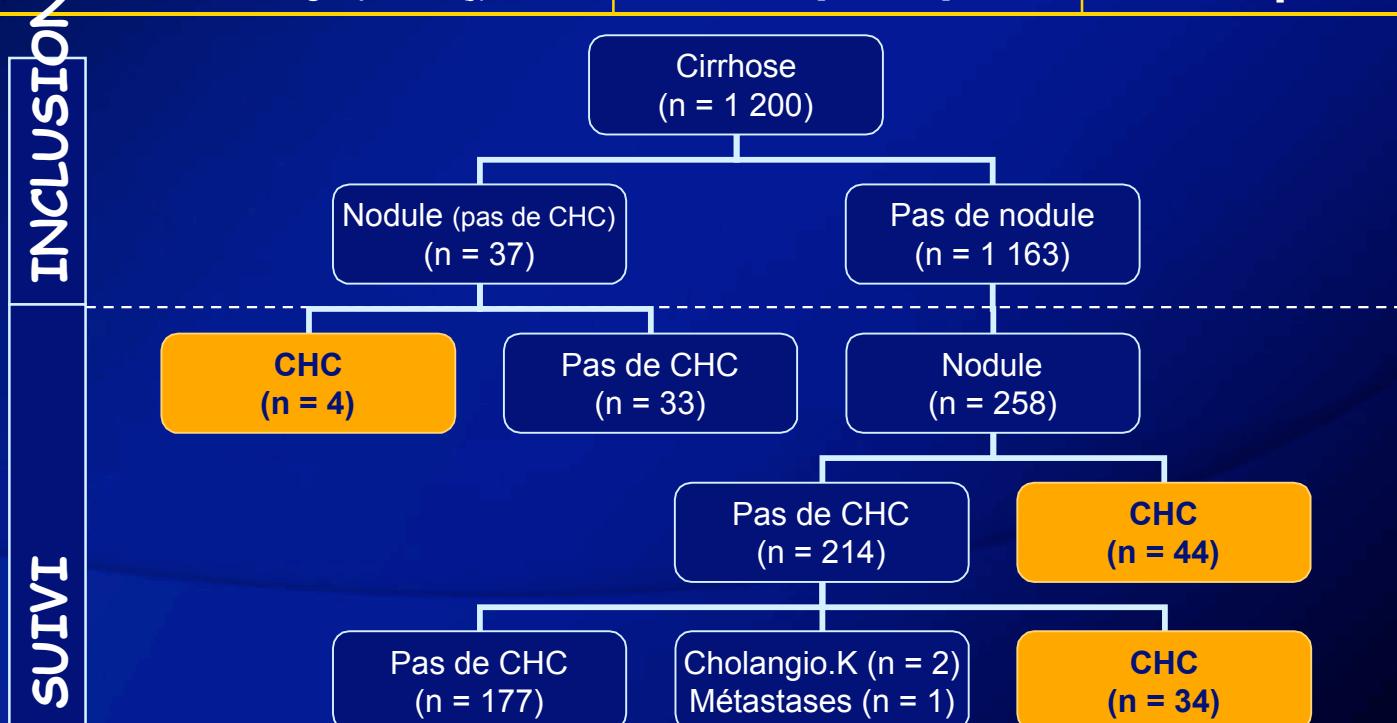
## Survie des patients avec carcinome hépatocellulaire (%)



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

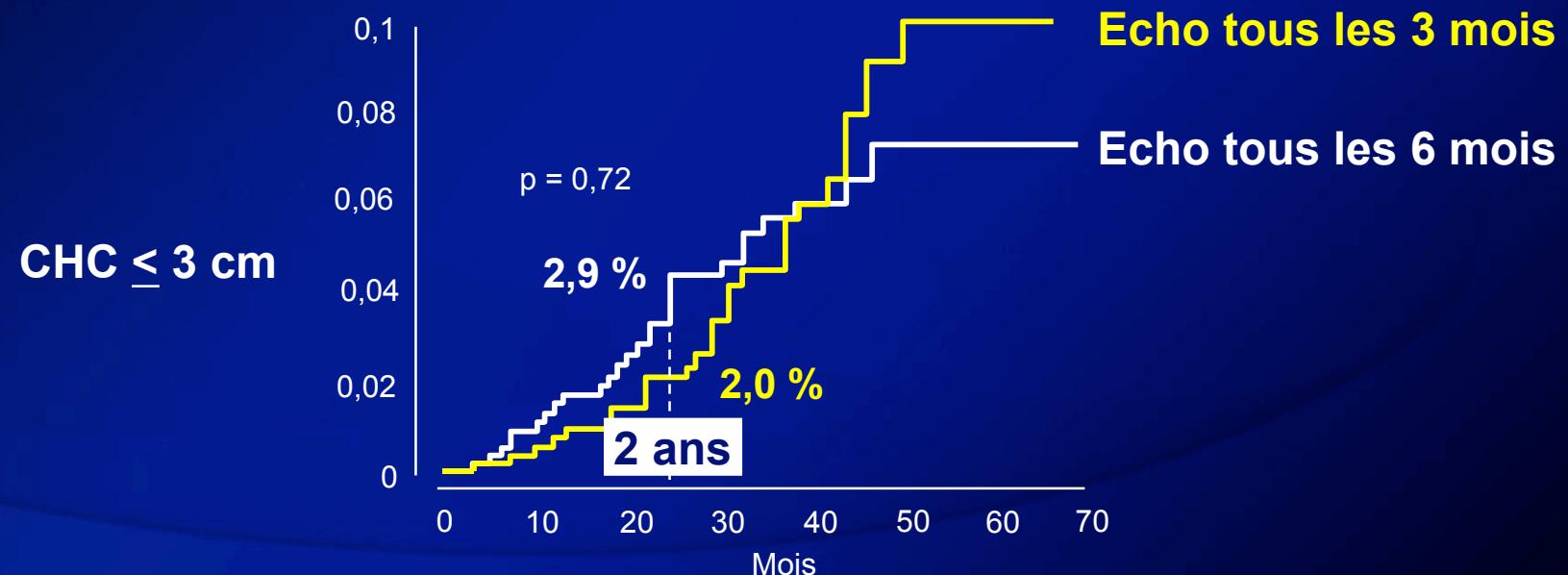
**1 200 cirrhotiques (87,5 % Child A, 12,5 % Child B)**  
**44 centres (07.2000 – 02.2005)**

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]



## 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**

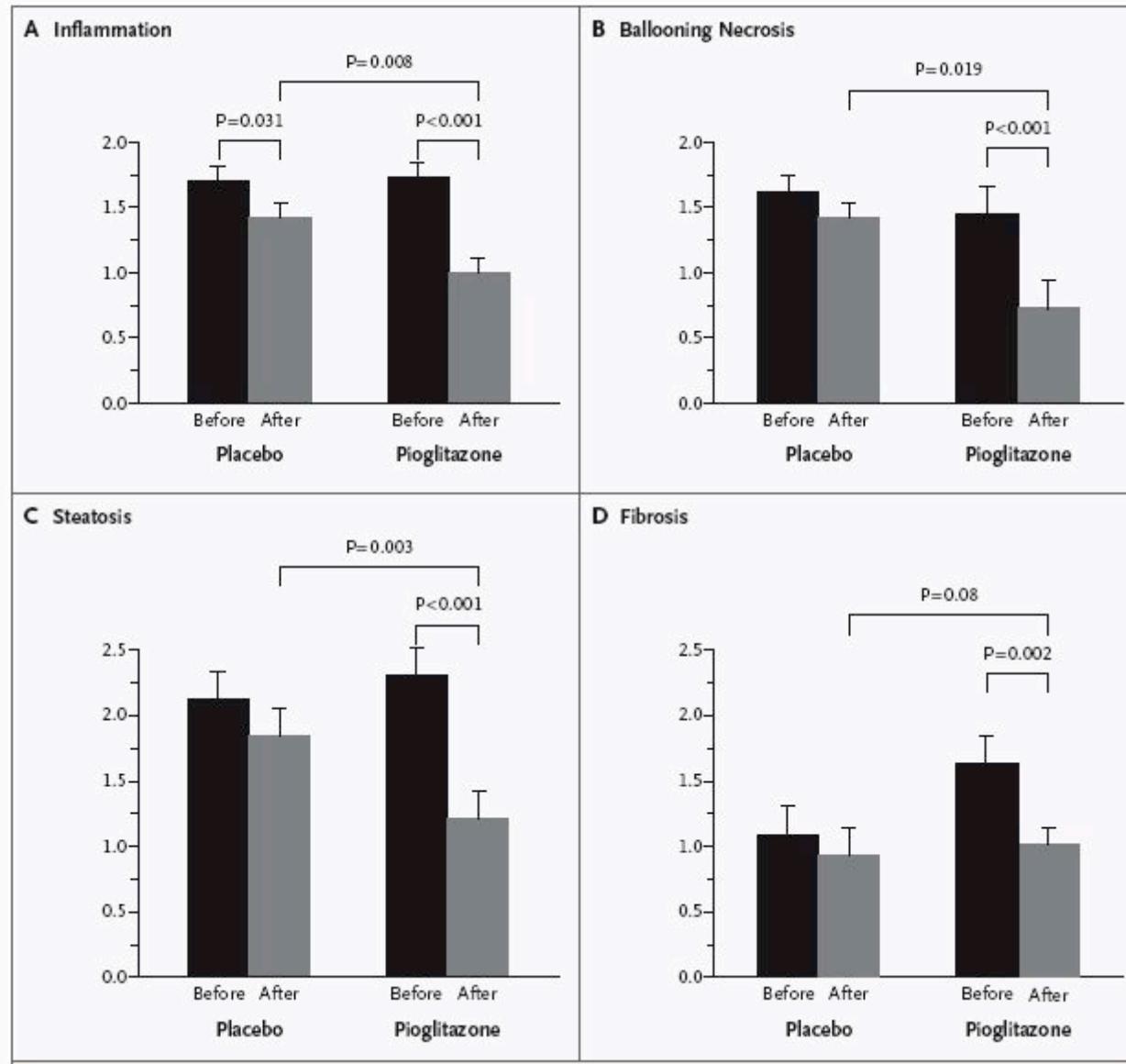
**Echographie**

**Rythme ?**

# **NASH**

## **Stéato-hépatite non alcoolique**

# Pioglitazone



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

Etude randomisée :

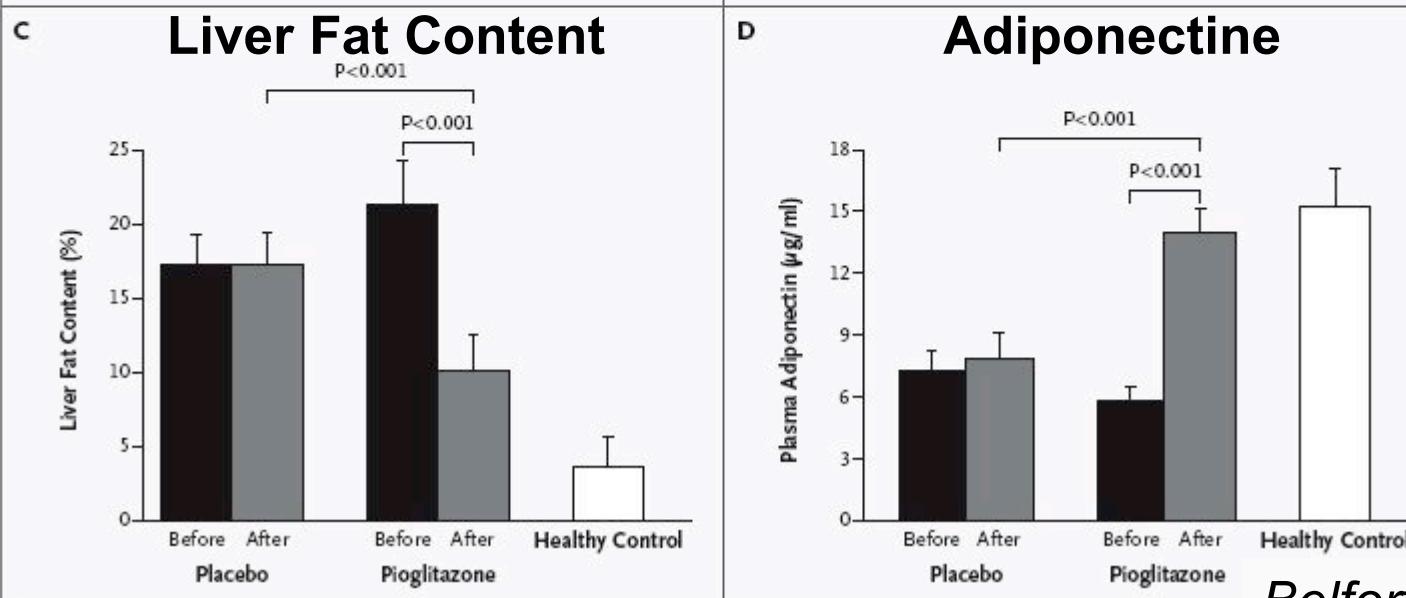
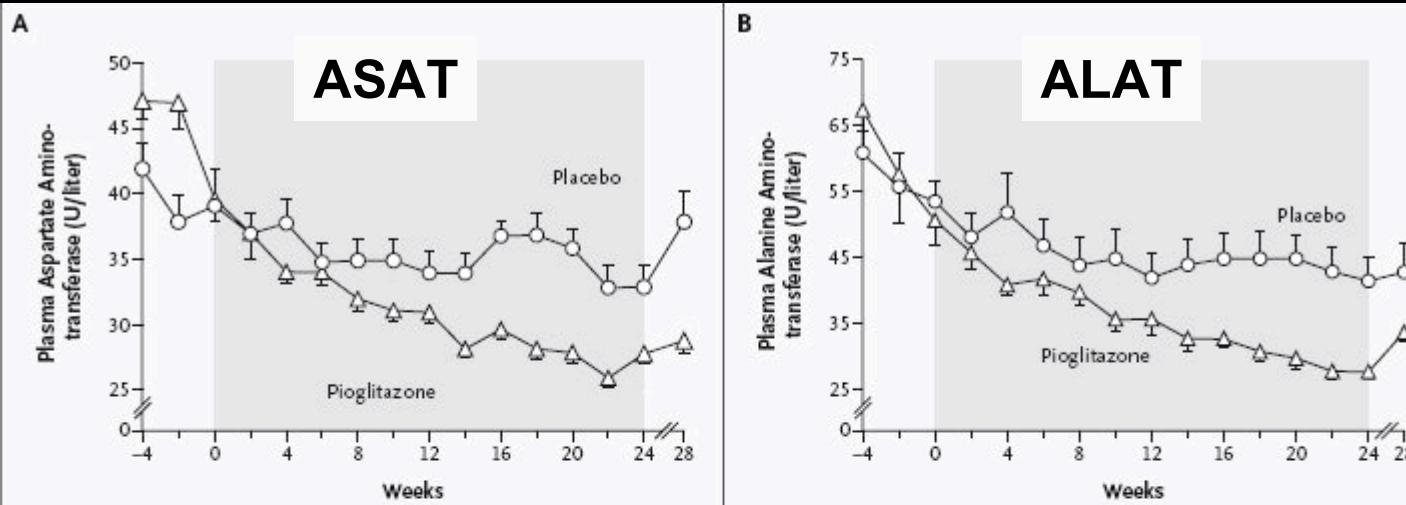
- Pioglitazone + régime
- Placebo + régime

Pendant 6 mois

Biopsies hépatiques

*Belfort et al. NEJM 2006*

# Pioglitazone



Belfort et al. NEJM 2006

# NASH

**Les tiazolinediones :**

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