



UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES,
UNIVERSITÉ D'EUROPE



Les complications liées à l'HTP de la cirrhose: *Comment évaluer la réponse?*

Thierry Gustot M.D. Ph.D.

Dept. Gastroenterology and Hepato-Pancreatology, Erasme Hospital,
Brussels, Belgium

Laboratory of Experimental Gastroenterology, ULB, Brussels, Belgium

INSERM U773, Centre de Recherche Bichat-Beaujon, Paris, France

tgustot@ulb.ac.be



La réponse aux traitements

Les complications de l'HTP

Prophylaxie primaire des varices oesophagiennes

Traitement du syndrome hépatorénal

Traitement de l'encéphalopathie hépatique minimale

La réponse aux traitements

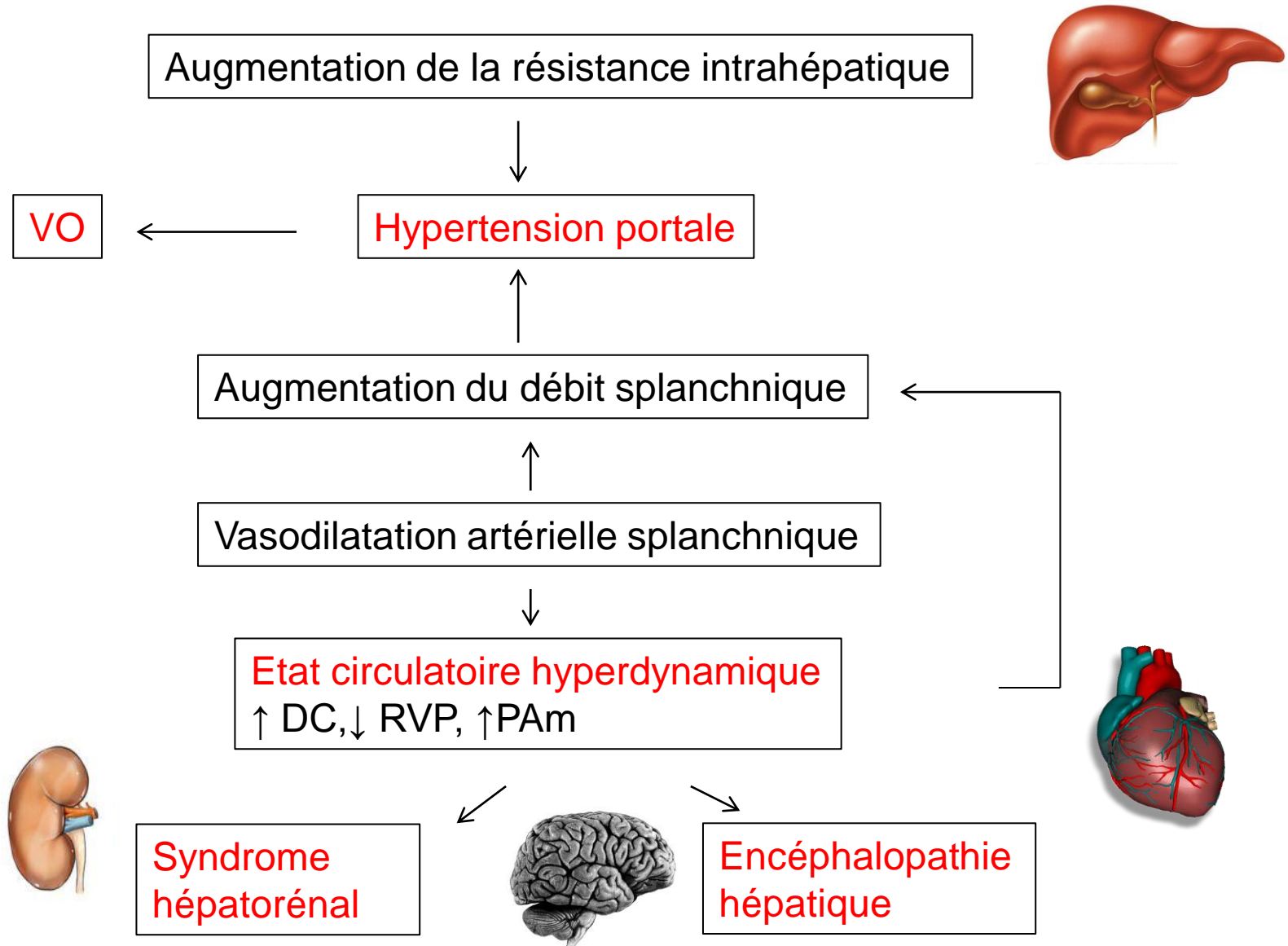
Les complications de l'HTP

Prophylaxie primaire des varices oesophagiennes

Traitement du syndrome hépatorénal

Traitement de l'encéphalopathie hépatique minimale

Physiopathologie de l'HTP



Histoire naturelle de l'HTP cirrhotique

VO 0 → VO I → VO II → RVO → DC

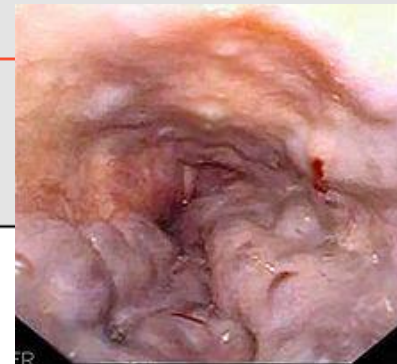
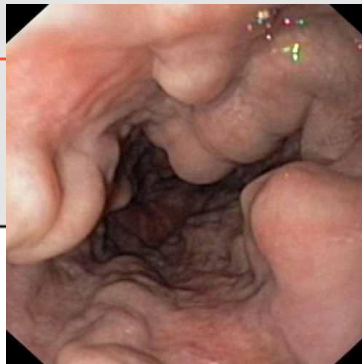
5%
p.an

10%
p.an

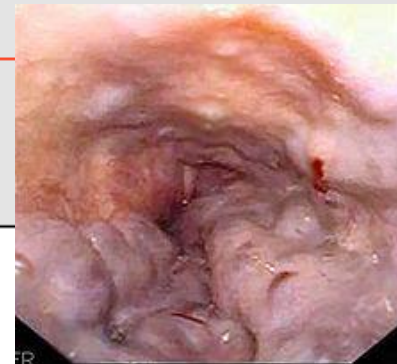
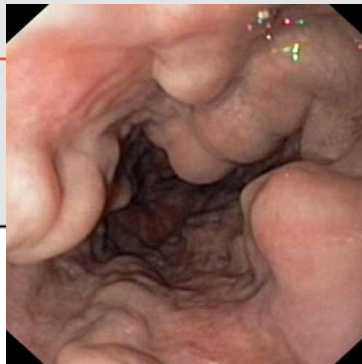
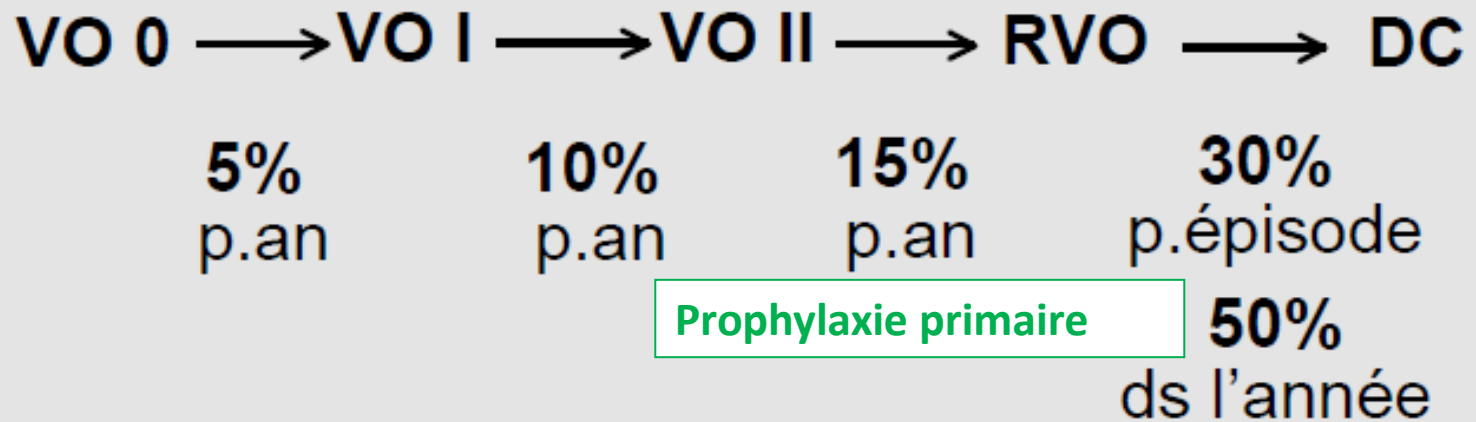
15%
p.an

30%
p.épisode

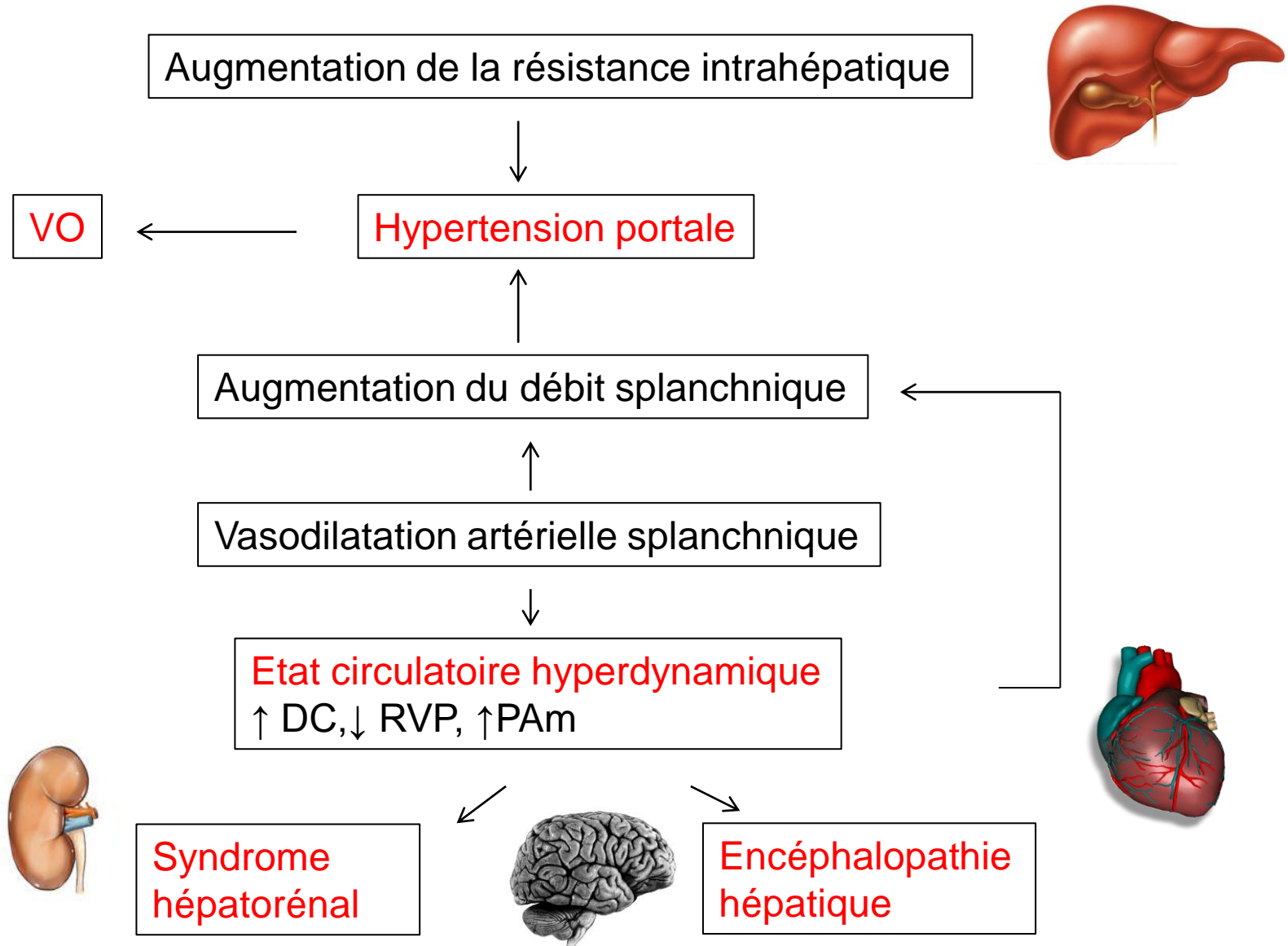
50%
ds l'année



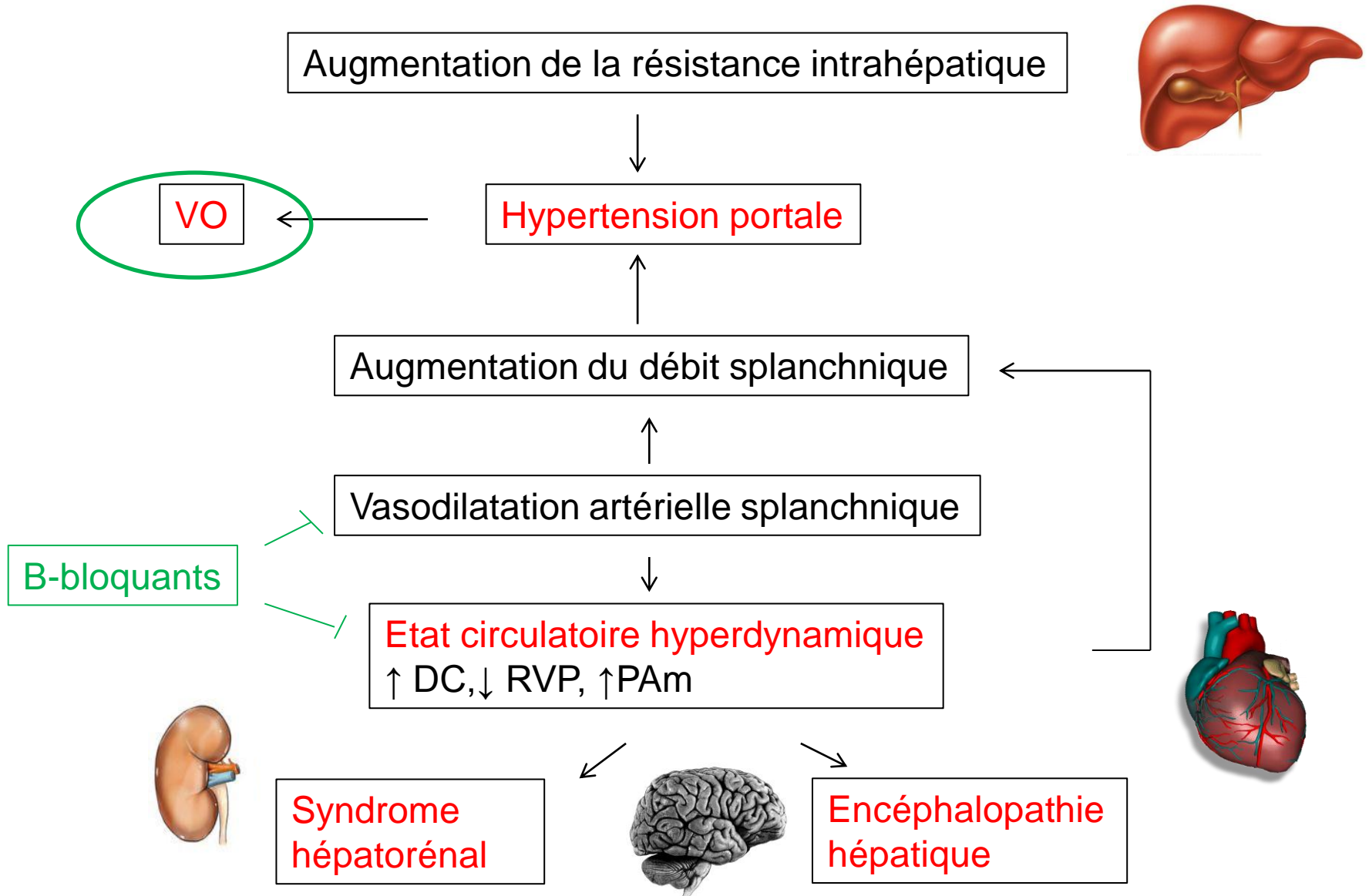
Histoire naturelle de l'HTP cirrhotique



Physiopathologie de l'HTP

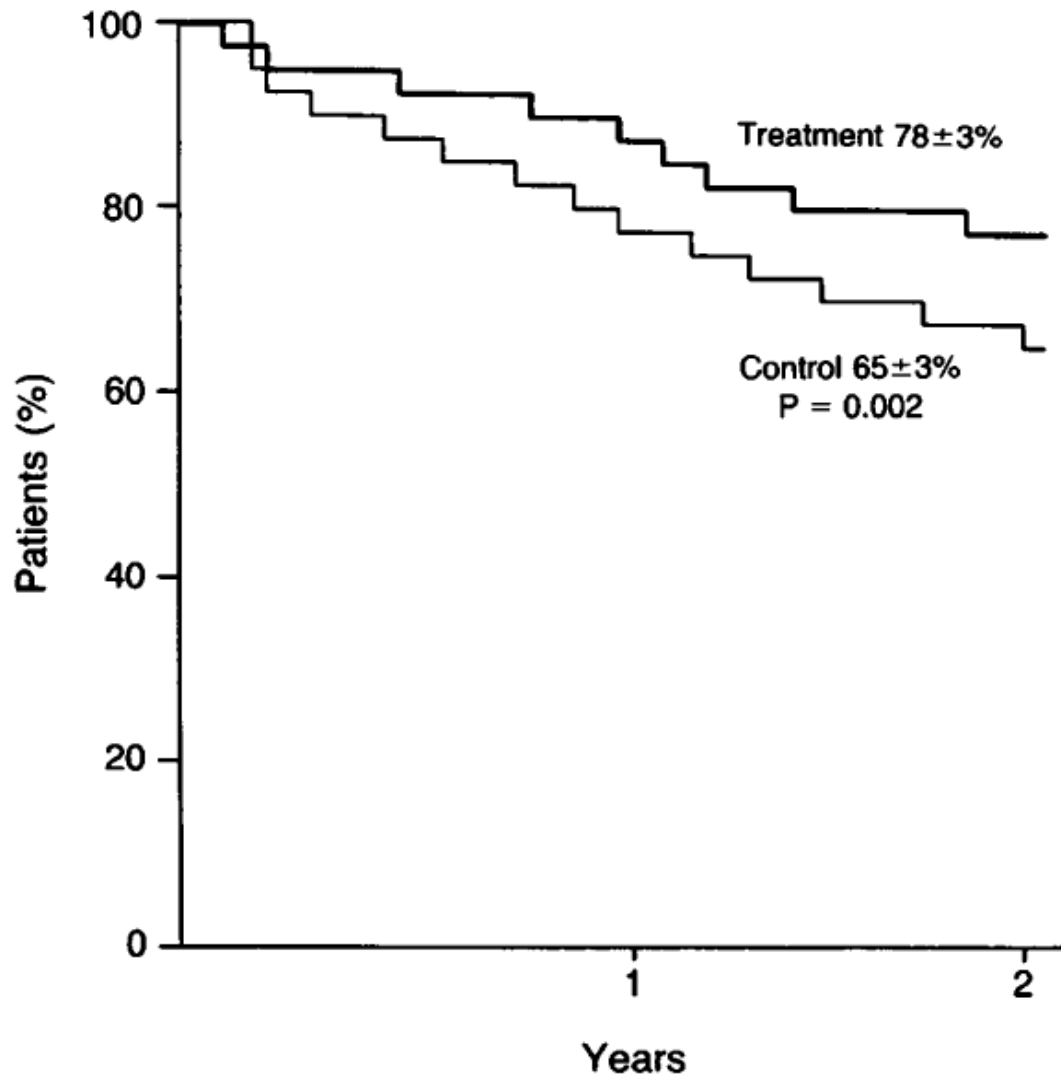


Physiopathologie de l'HTP



Prophylaxie primaire:

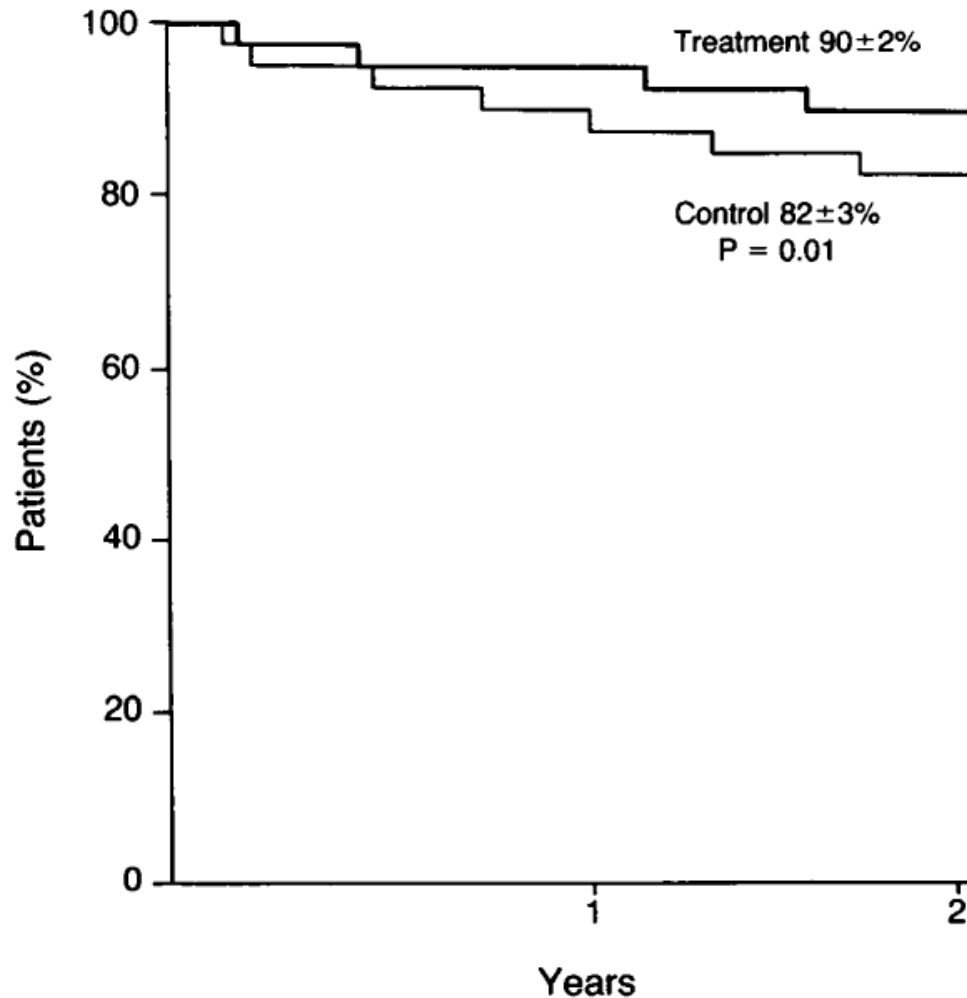
Les β -bloquants diminuent le nombre de rupture de varices oesophagiennes



Poynard et al. N Engl J Med 1991;324-1532-8.

Prophylaxie primaire:

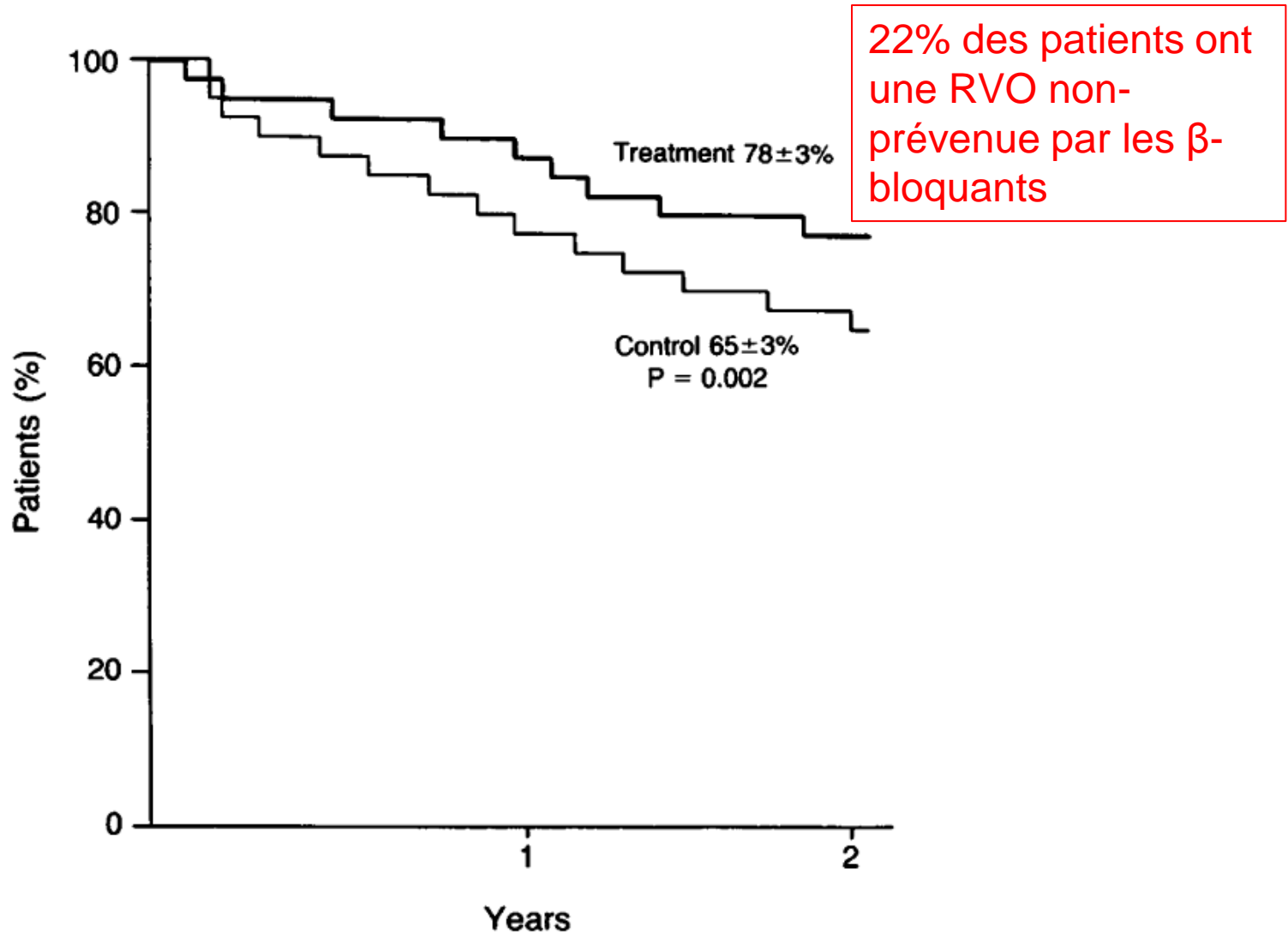
Les β -bloquants diminuent le nombre de décès lié aux hémorragies digestives



Poynard et al. N Engl J Med 1991;324-1532-8.

Prophylaxie primaire:

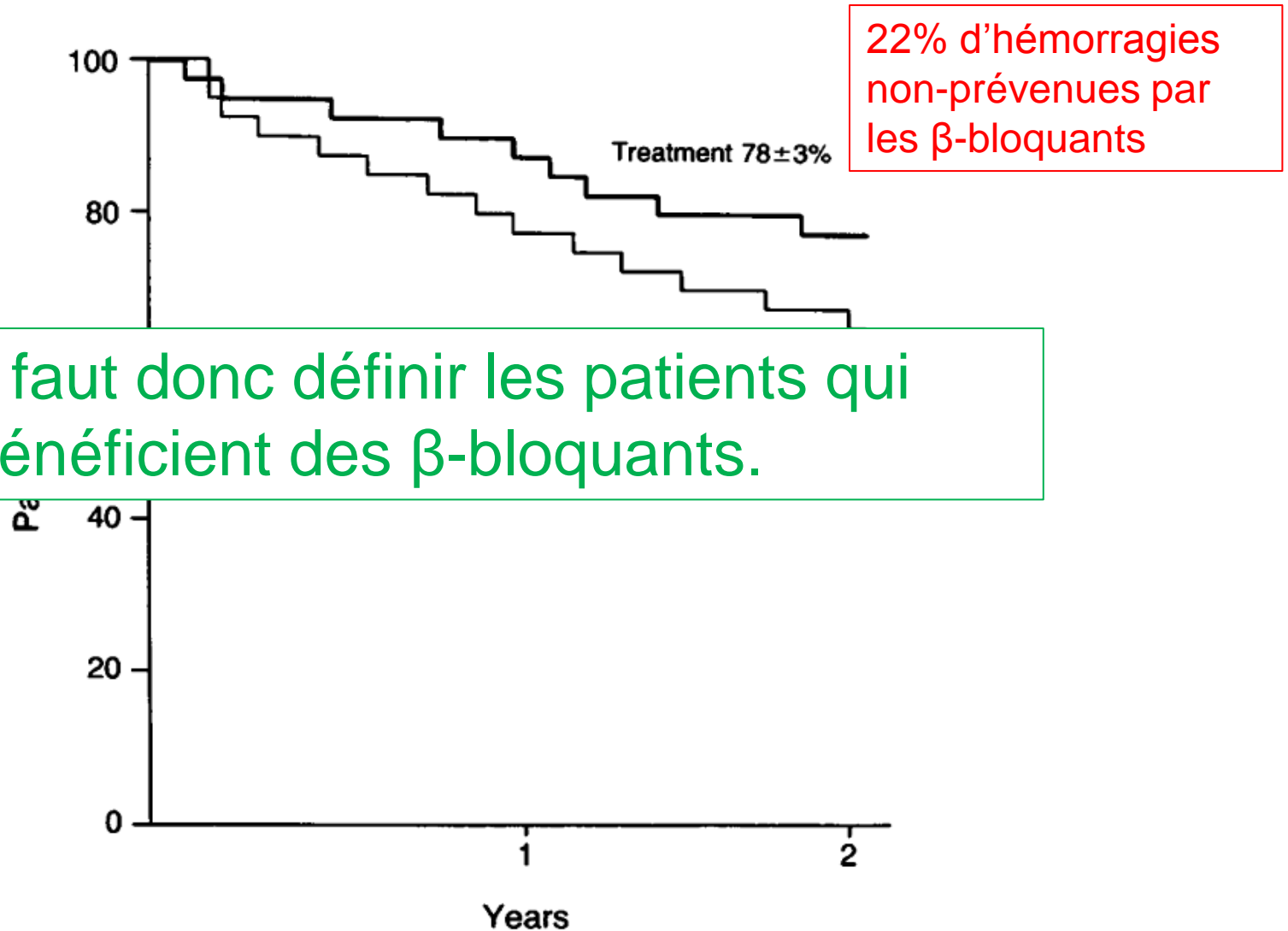
Les β -bloquants diminuent le nombre de rupture de varices oesophagiennes



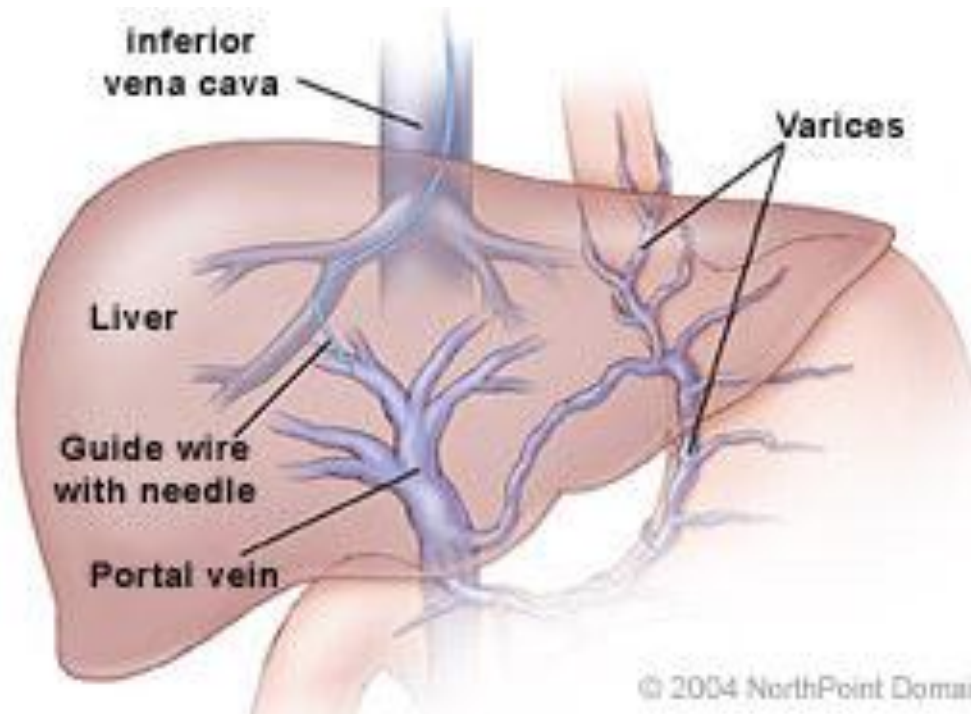
Poynard et al. N Engl J Med 1991;324-1532-8.

Prophylaxie primaire:

Les β -bloquants diminuent le nombre de rupture de varices oesophagiennes

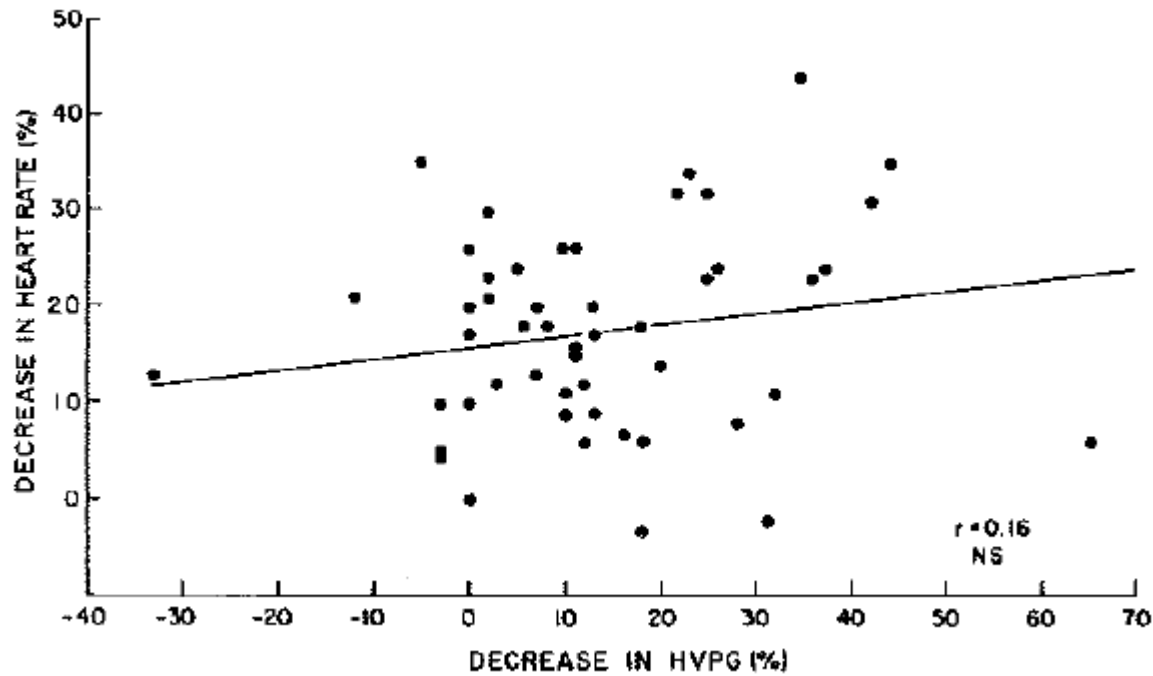


Le « Gold-standard » de la mesure de la pression portale est le cathétérisme sus-hépatique et la mesure du gradient porto-systémique



Gradient porto-systémique = pression sus-hépatique bloquée – pression sus-hépatique libre

Absence de corrélation entre la chute du rythme cardiaque et la diminution de la pression porte lors du traitement par β -bloquant.



Garcia-Tsao et al. Hepatology 1986;6:101-106.

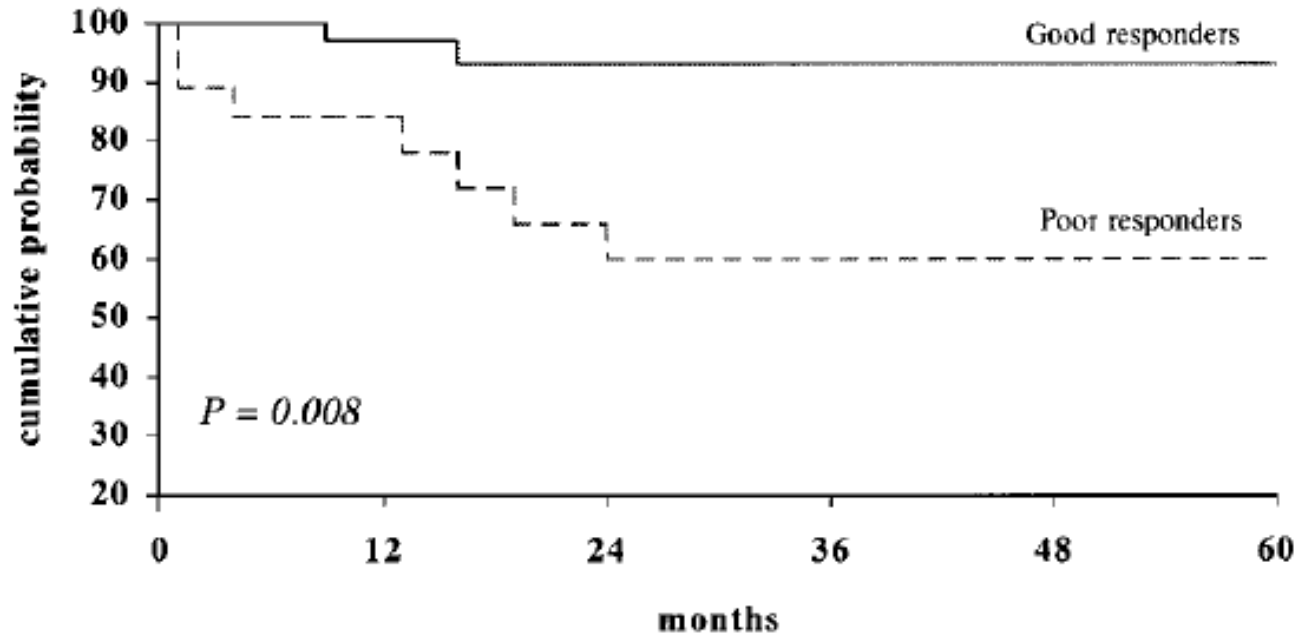
Prophylaxie primaire

Rôle du gradient porto-systémique:

Protocole: première mesure, puis start nadolol pour atteindre une réduction du RC de 25%, puis deuxième mesure au moins 1 mois après

Réponse aux β -bloquants: HVPG < 12 mmHg ou une diminution de $\geq 20\%$

Absence de rupture de VO



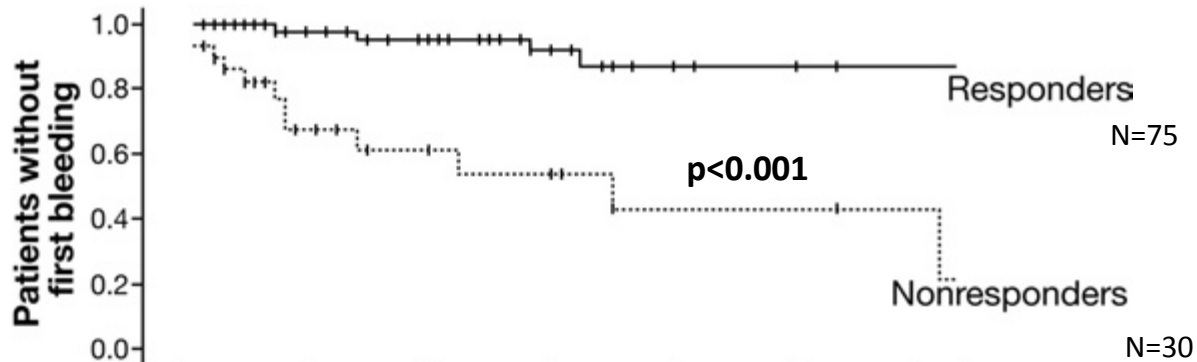
Prophylaxie primaire

Rôle du gradient porto-systémique:

Schéma: propranolol IV bolus 0.15 mg/kg suivi d'une perfusion continue 0.2 mg/h ensuite 20 min après mesure de l'HVPG.

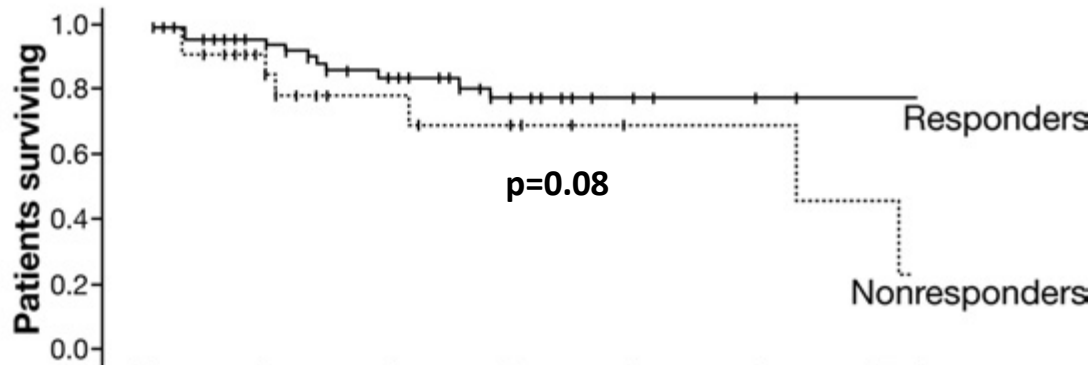
Réponse aux β -bloquants : diminution de $\geq 10\%$ ou < 12 mmHg

A



Patients at risk	0	12	24	36	48	60	72	Months
Responders	75	50	39	25	13	7	3	
Nonresponders	30	21	12	8	5	3	1	

B



Patients at risk	0	12	24	36	48	60	72	Months
Responders	75	54	36	27	15	7	3	
Nonresponders	30	22	13	9	5	3	1	

Prophylaxie primaire

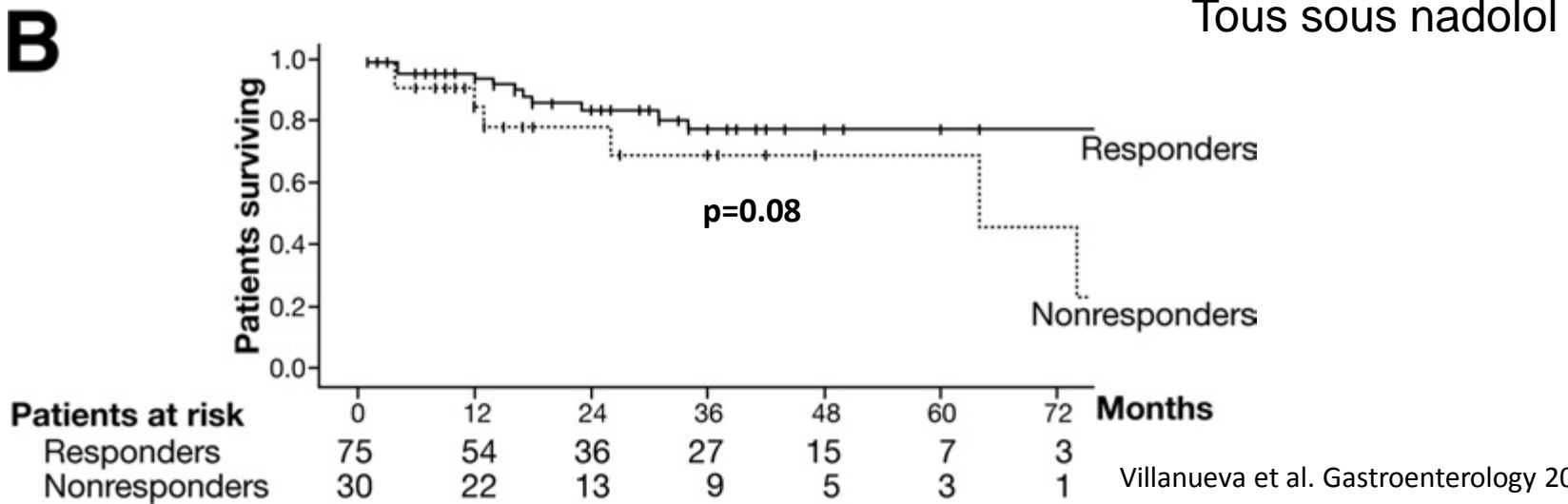
Rôle du gradient porto-systémique:

Schéma: propranolol IV bolus 0.15 mg/kg suivi d'une perfusion continue 0.2 mg/h ensuite 20 min après mesure de l'HVPG.

Réponse aux β -bloquants : diminution de $\geq 10\%$ ou < 12 mmHg



Quelle est l'option chez les non-répondeurs:
ligatures vs. Ligatures + β b?



La réponse aux traitements

Les complications de l'HTP

Prophylaxie primaire des varices oesophagiennes

Traitement du syndrome hépatorénal

Traitement de l'encéphalopathie hépatique minimale

Causes d'insuffisance rénale aiguë dans la cirrhose

Pré-rénale (60%)

- SHR type 1
- Autres (désH₂O, diurétiques..)

Intra-rénale (~39%)

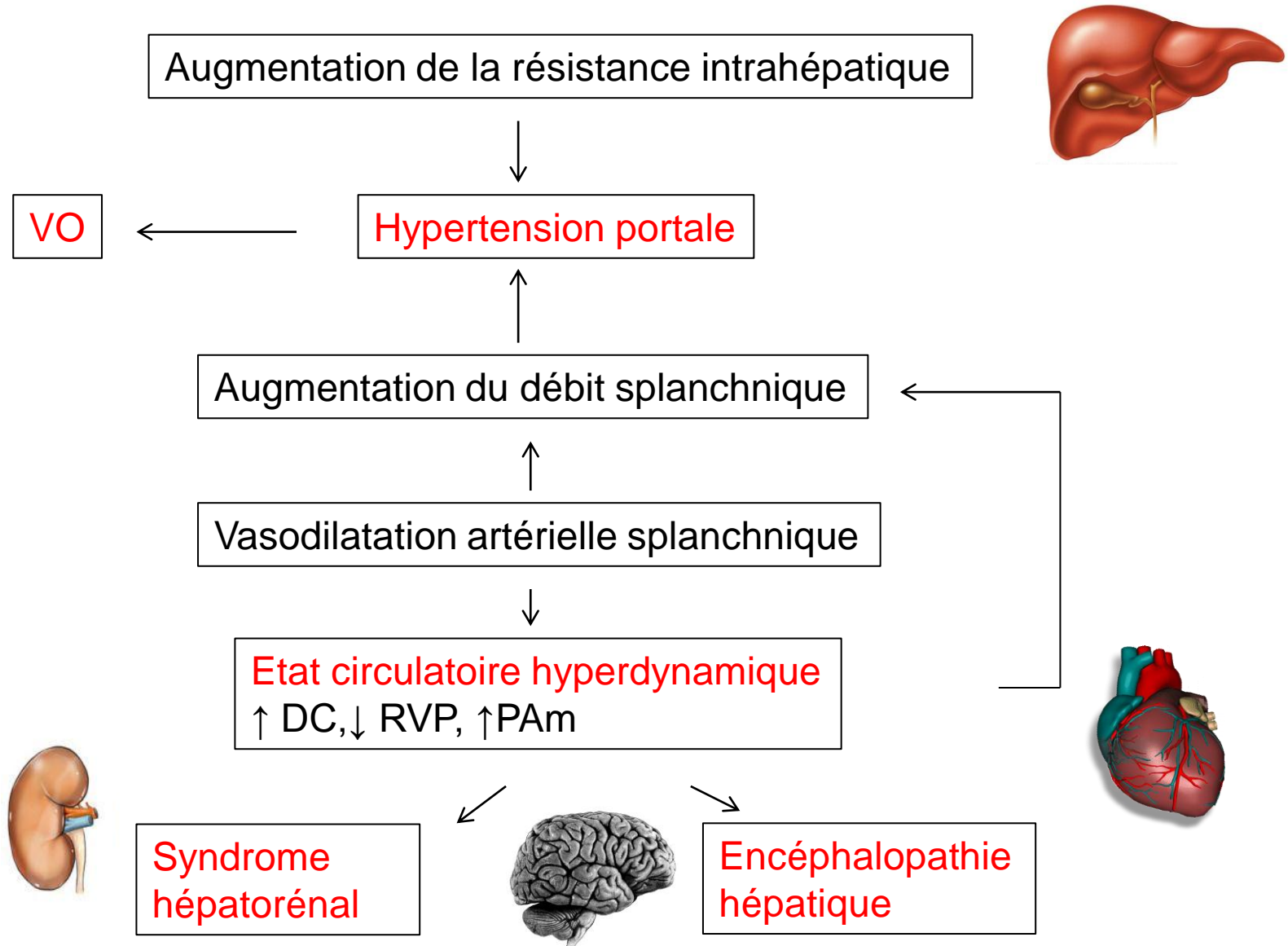
- Nécrose tubulaire
 - Ischémique (38%)
 - Toxique (0.5%)
- Glomerulonéphrite (0.5%)
- Néphrite interstitielle?

Post-rénale (<1%) Obstruction

Diagnostic clinique de SHR

- **Cirrhosis with ascites**
- **Serum creatinine > 1.5 mg/dL**
 - HRS-1: doubling of the initial serum creatinine to a level greater than 2.5 mg/dL in less than 2 weeks**
- **No improvement of serum creatinine with diuretic withdrawal and volume expansion with albumin**
- **Absence of shock**
- **No current or recent nephrotoxic agent**
- **Absence of parenchymal kidney disease (proteinuria <500 mg/day, red cells <50 HPF, normal renal ultrasonography).**

Physiopathologie de l'HTP



Pathophysiologie du SHR

**vasodilatation
splanchnique
/systémique**

**Diminution du
débit cardiaque**

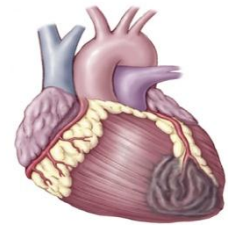
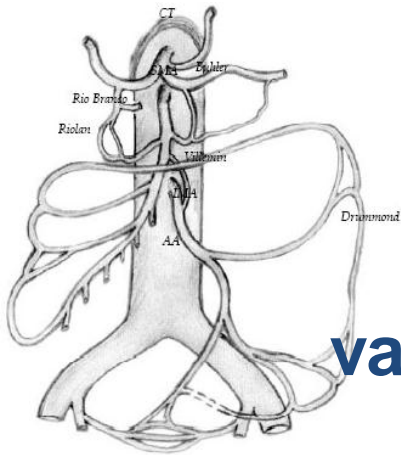
**Diminution du volume artériel
efficace**

**Stimulation des systèmes
vasoconstricteurs (RAA, Σ , ADH)**

Vasoconstriction artériolaire

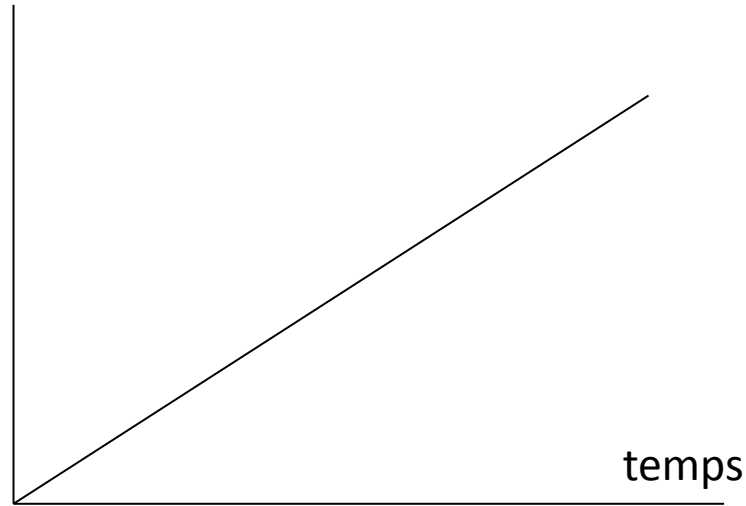
**Circulation
rénale**

**Diminution
GFR**



Physiopathologie de l'HTP

Pression porte



Circulation hyperdynamique

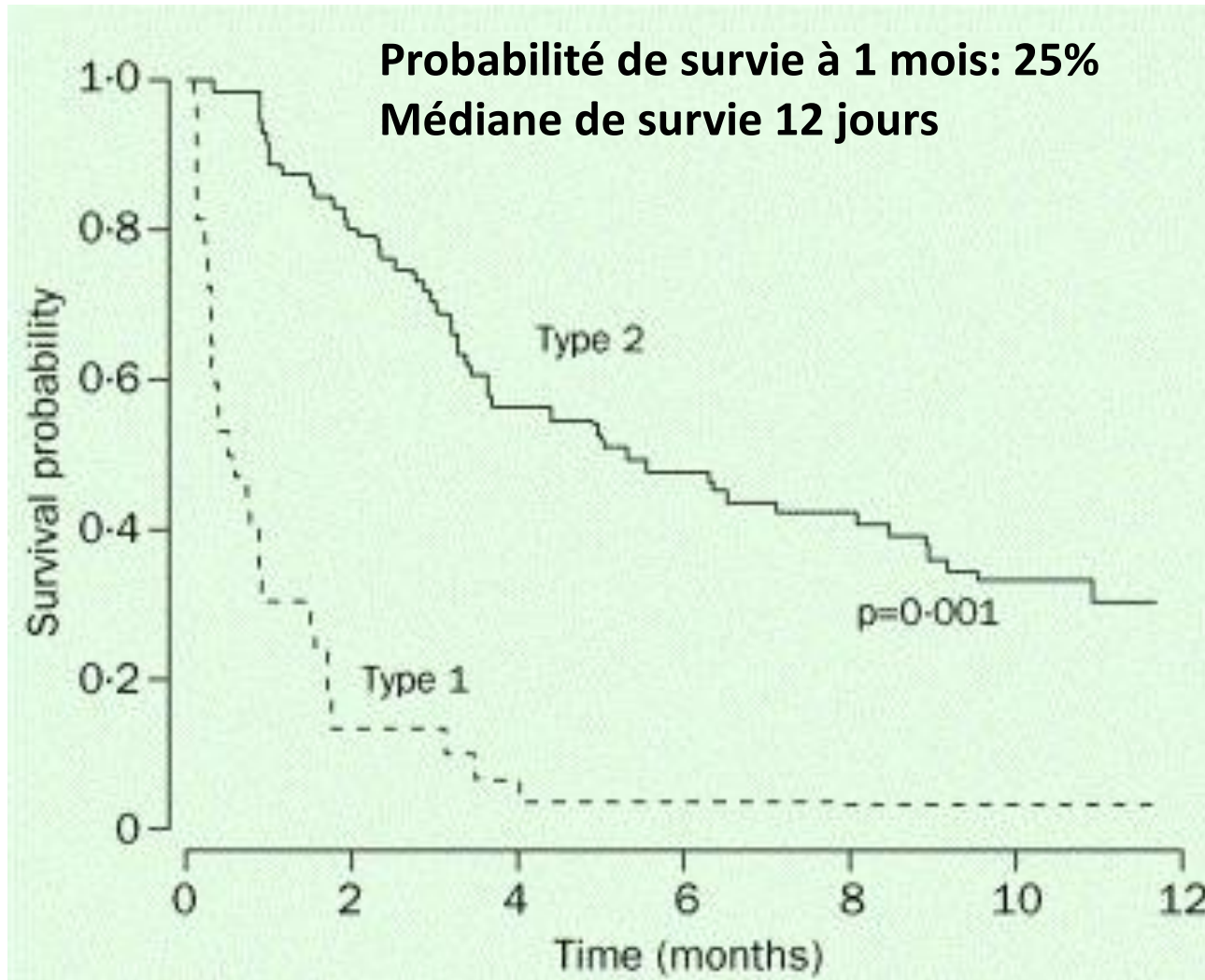
Ascite

HypoNa+

SHR

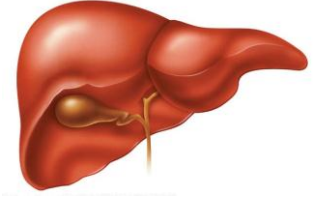
Histoire naturelle du SHR

Type 1: doublement de la créatinine (>2.5 mg/dl) en moins de 2 semaines
Type 2: altération de la fonction rénale en plus de 2 semaines



Physiopathologie de l'HTP

Augmentation de la résistance intrahépatique



VO

Hypertension portale

Augmentation du débit splanchnique

Terlipressine

Vasodilatation artérielle splanchnique

Etat circulatoire hyperdynamique

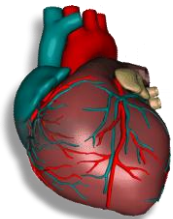
↑ DC, ↓ RVP, ↑ PAm



Syndrome
hépatorénal



Encéphalopathie
hépatique



Terlipressine dans le SHR

- **1mg/4 h en bolus IV pour 3 jours**
 - **maintenir si la créatinine au J3 a diminué de $\geq 25\%$**
 - **Augmenter à 2 mg/4h si la créatinine au J3 a diminué de $< 25\%$.**
- **Administrer pour 15 jours ou jusqu'à correction du SHR (créatinine < 1.5 mg/dL).**
- **Administrer de l'albumine IV (1 g/kg J1, puis 40 g/j pour une PVC 10-15 cmH₂O)**

La Terlipressine n'a pas d'effet sur la survie

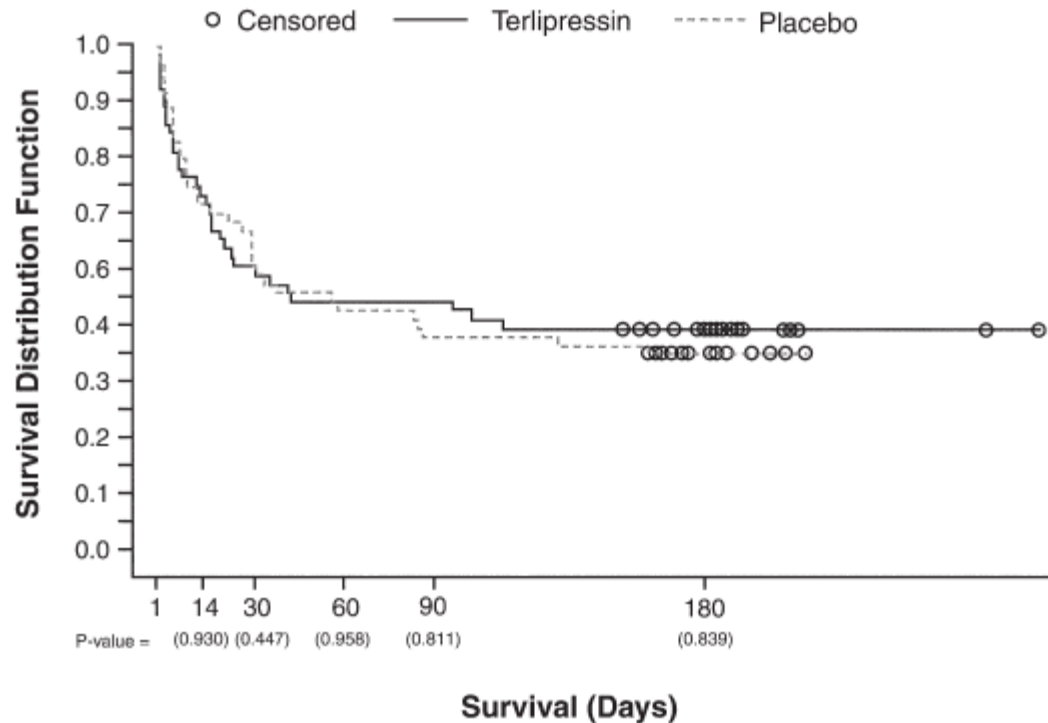


Figure 3. Kaplan–Meier plot of overall survival up to day 180. Observations were censored at the last time a patient was known to be alive (represented by *open circles*).

Proportion de réponse du SHR

Réponse: créatinine < 1.5 mg/dl

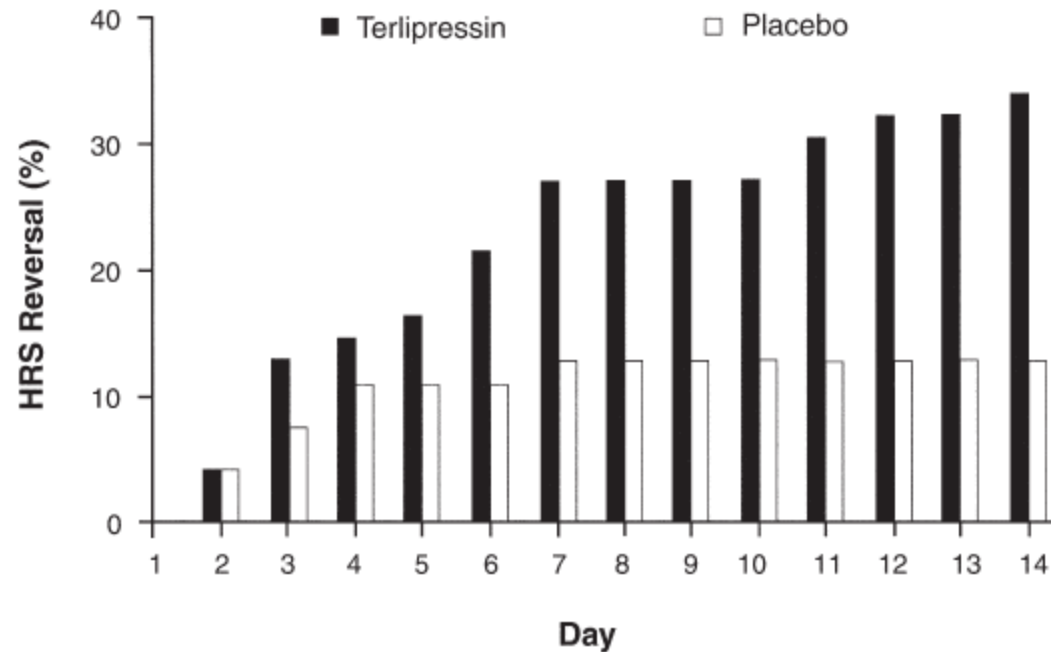
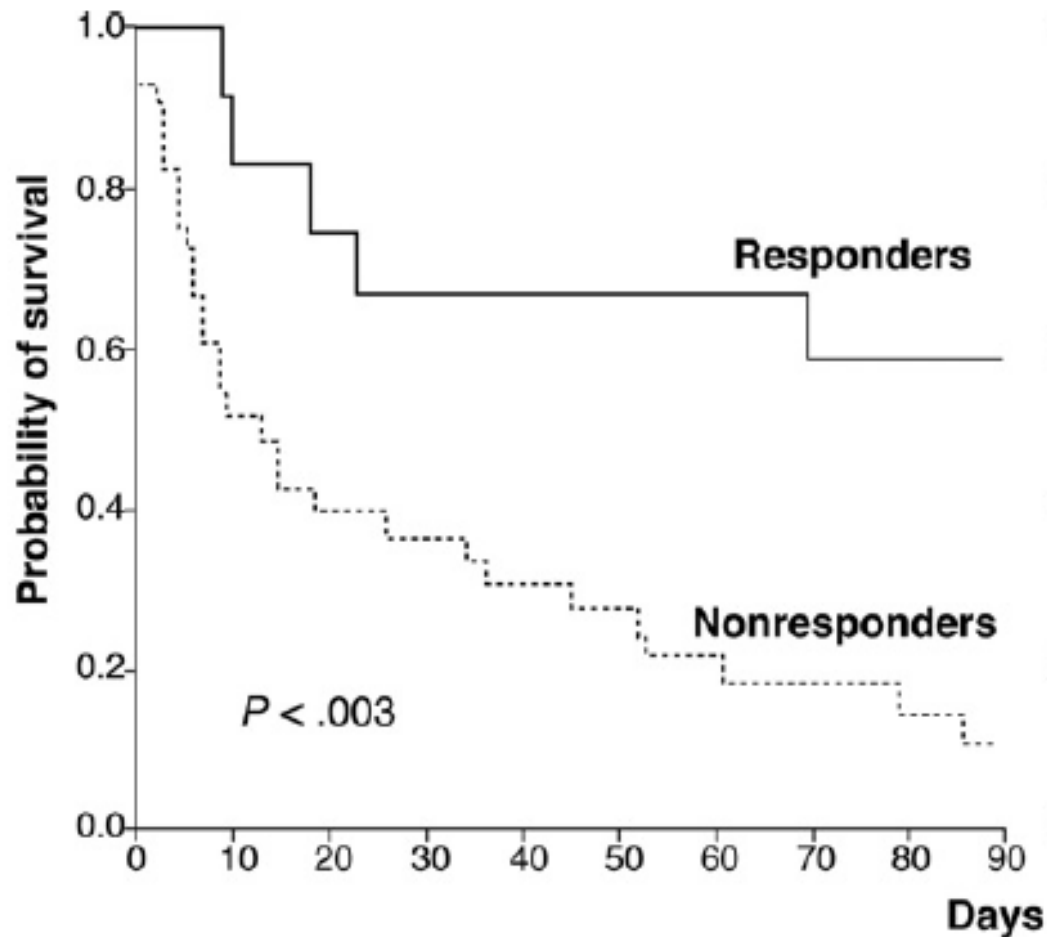


Figure 1. Cumulative incidence of HRS reversal by day. Treatment was begun on day 1.

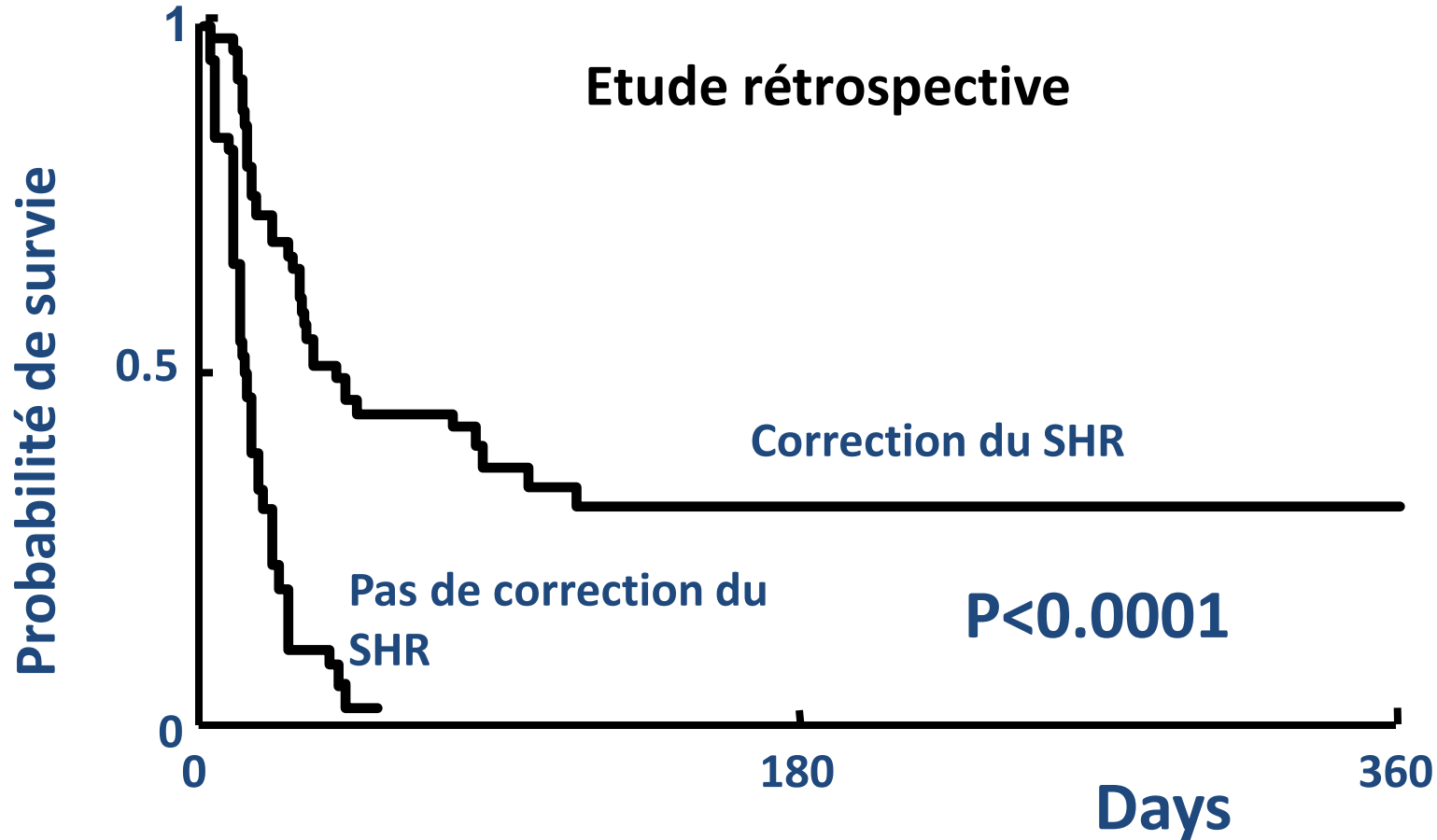
Survie en fonction de la réponse du SHR à la terlipressine (1)

Réponse: créatinine < 1.5 mg/dl



Survie en fonction de la réponse du SHR à la terlipressine (2)

Réponse: créatinine < 1.5 mg/dl



La réponse aux traitements

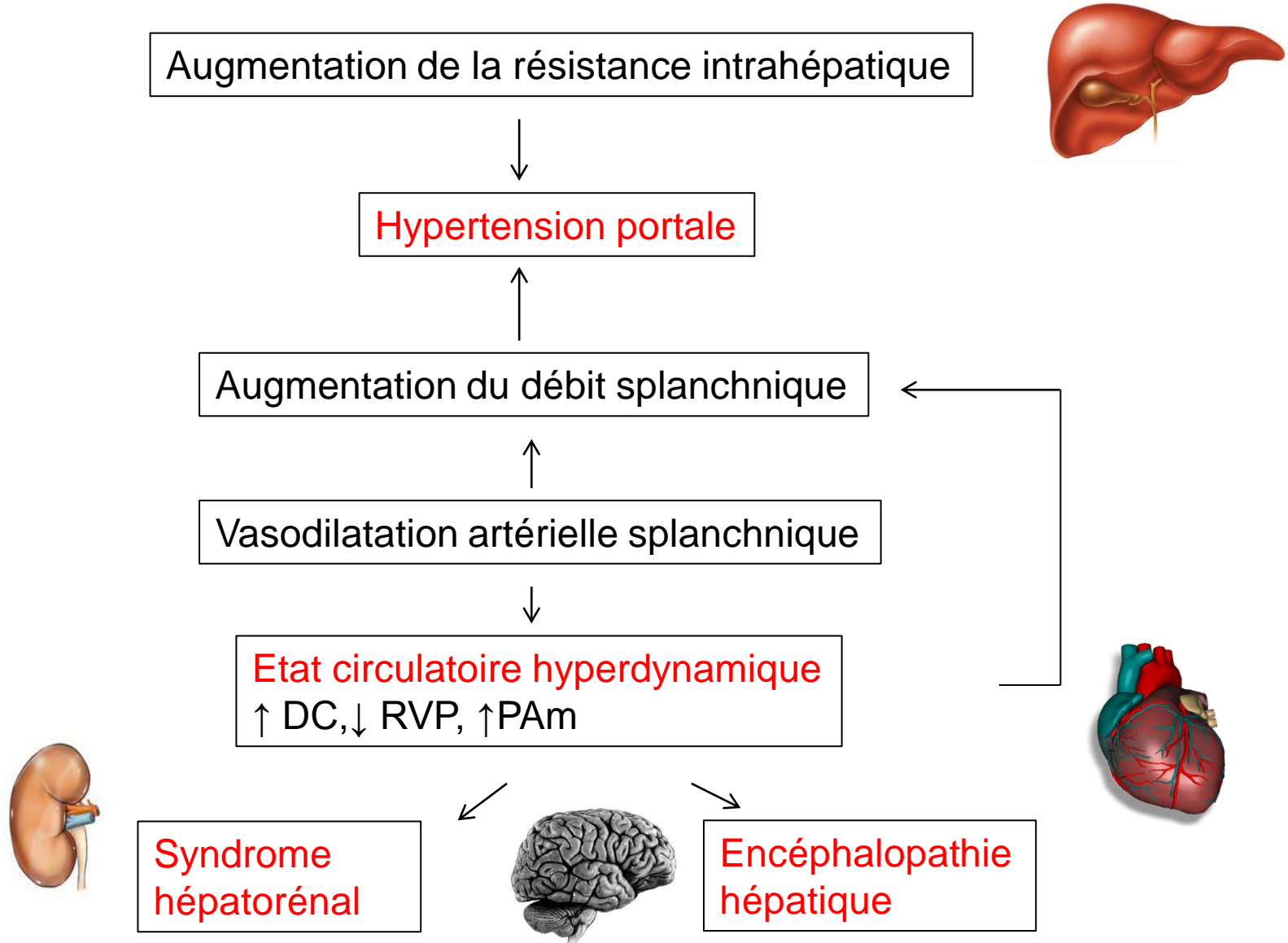
Les complications de l'HTP

Prophylaxie primaire des varices oesopahgiennes

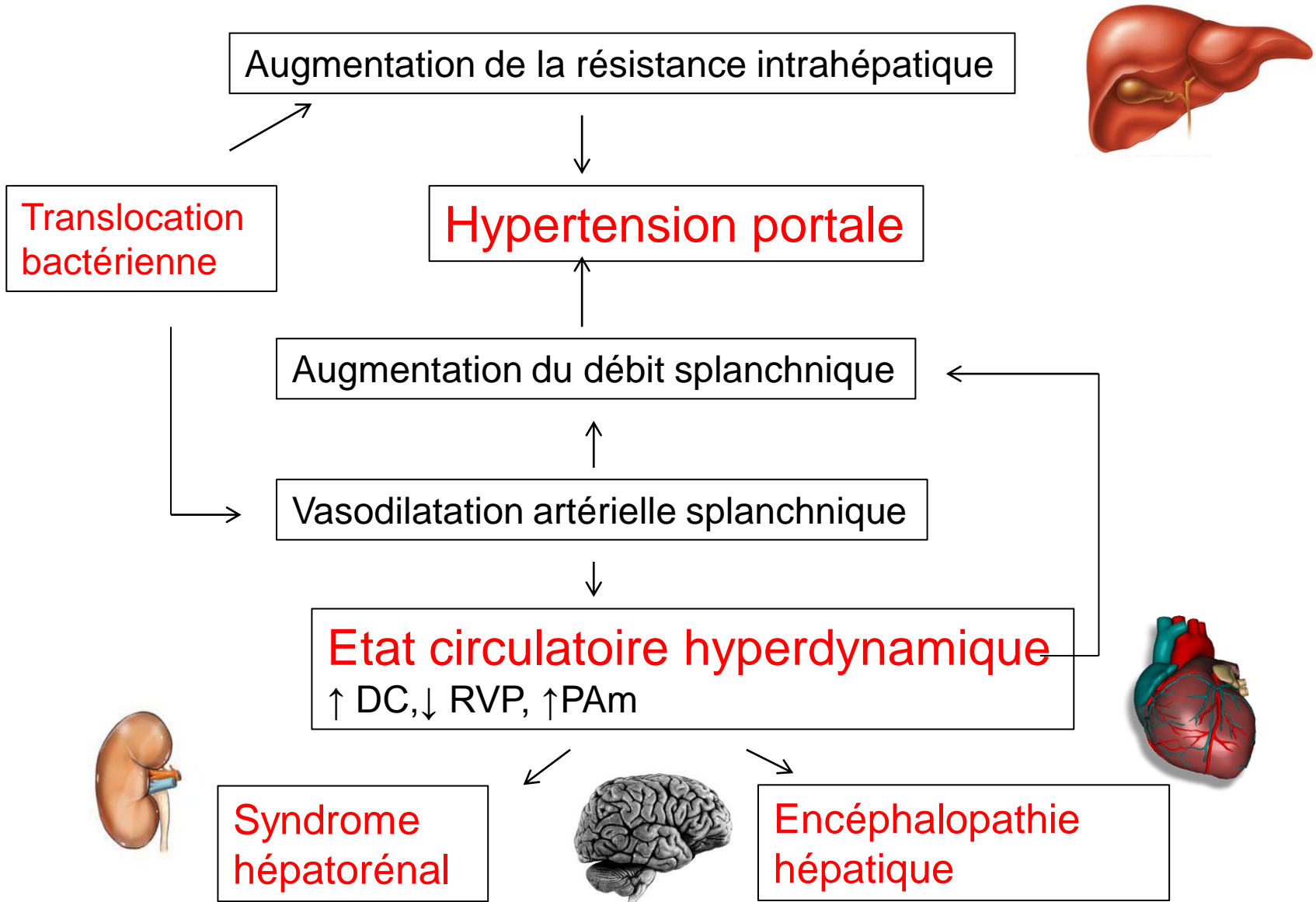
Traitement du syndrome hépatorénal

Traitement de l'encéphalopathie hépatique minimale

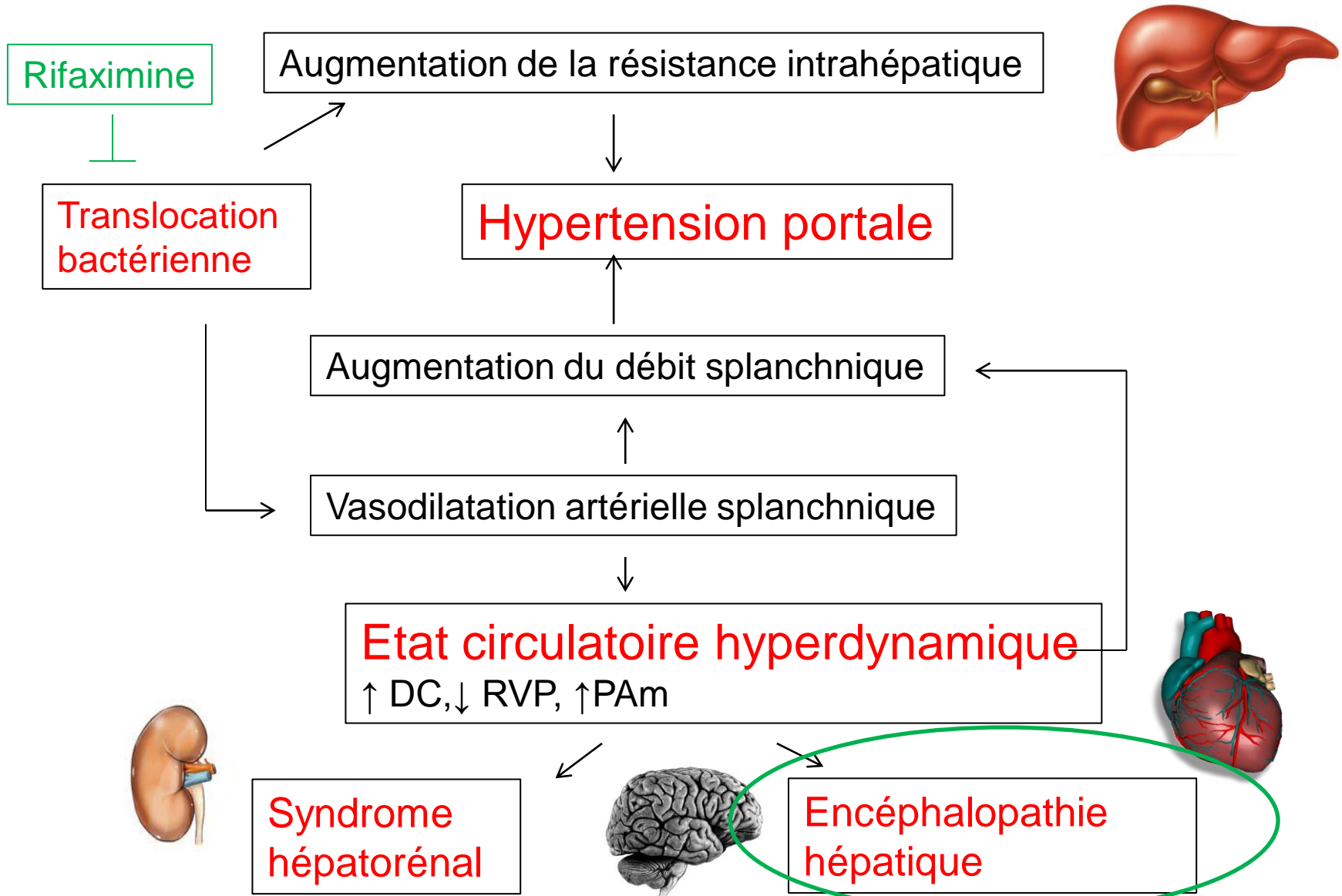
Physiopathologie de l'HTP



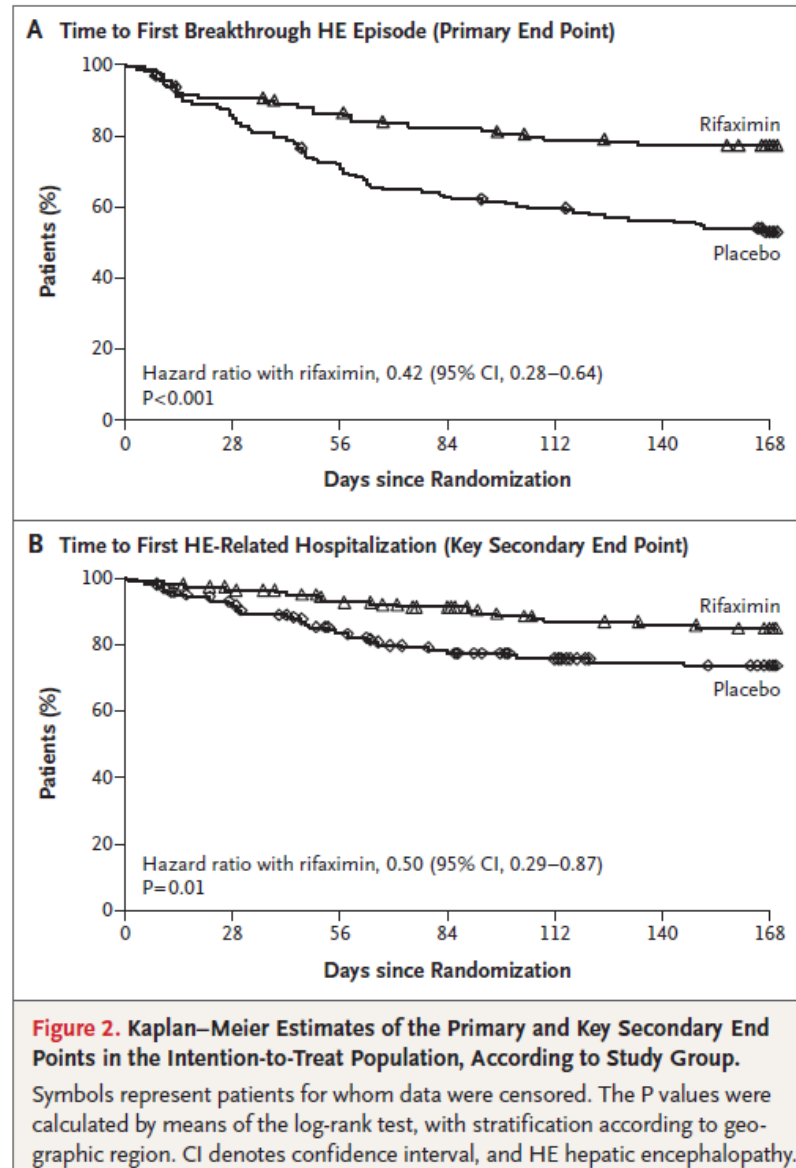
Physiopathologie de l'HTP



Physiopathologie de l'HTP



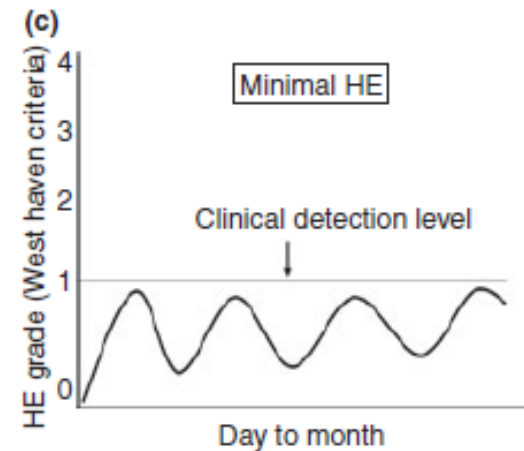
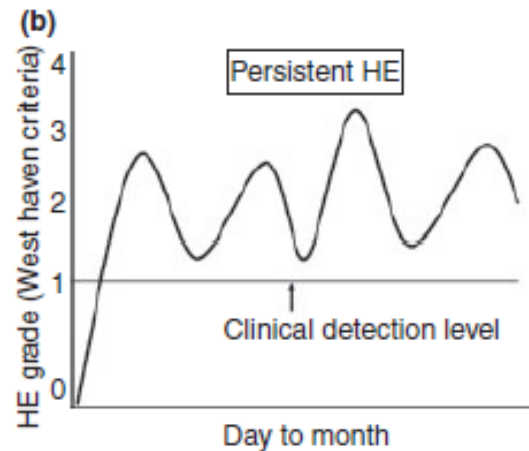
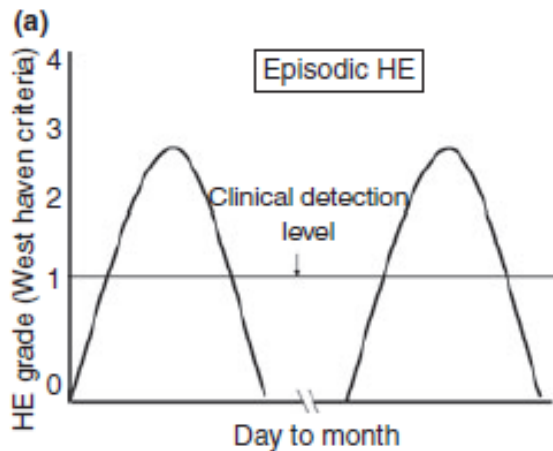
L'administration de rifaximine prévient la survenue d'épisode d'EH clinique



Encéphalopathie hépatique minimale

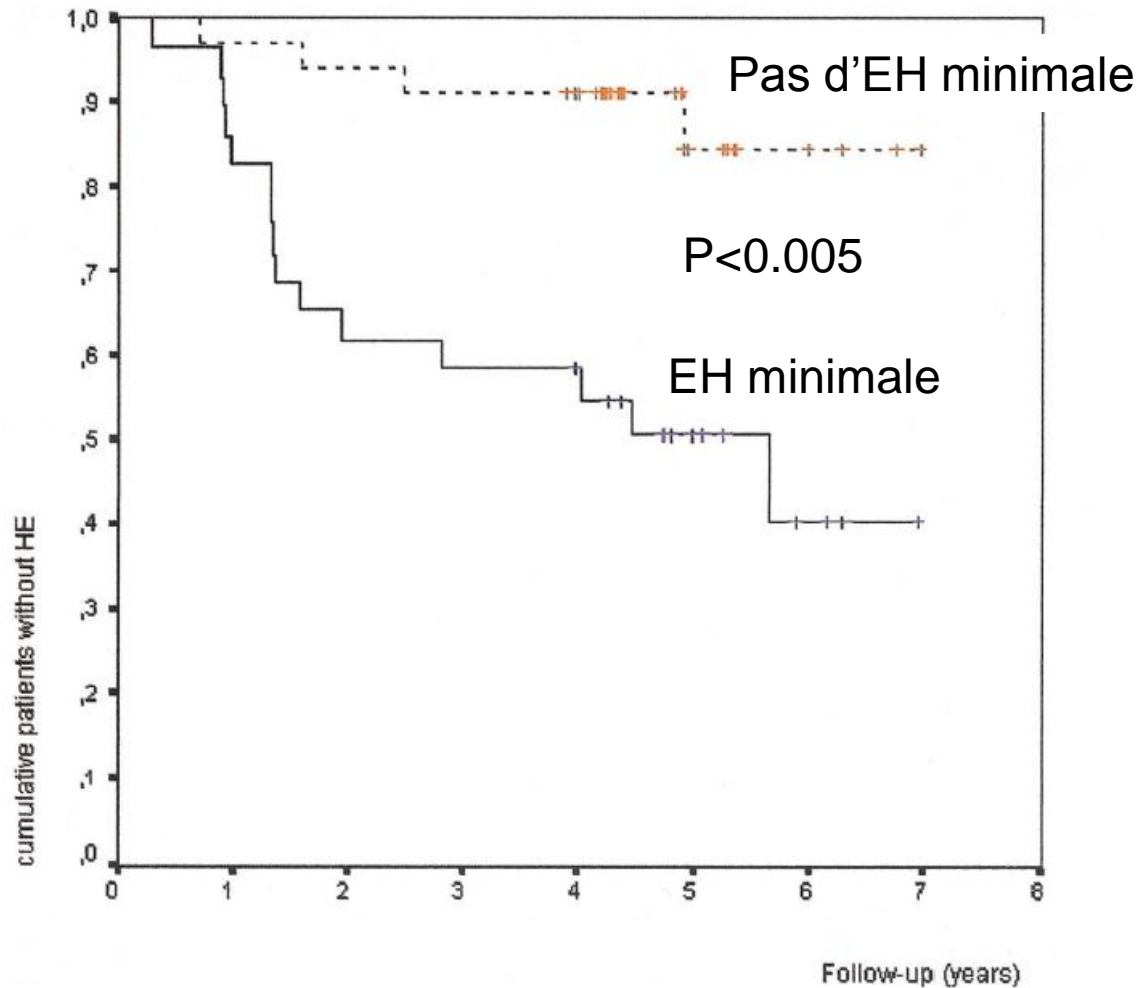
Table 2. West-Haven criteria for HE

Stage	Consciousness	Intellect and behaviour	Neurological findings
0	Normal	Normal	Normal examination; if impaired psychomotor testing, then MHE
1	Mild lack of awareness	Shortened attention span; impaired addition or subtraction	Mild asterixis or tremor
2	Lethargic	Disoriented; inappropriate behaviour	Obvious asterixis; slurred speech
3	Somnolent but arousable	Gross disorientation; bizarre behaviour	Muscular rigidity and clonus; Hyper-reflexia
4	Coma	Coma	Decerebrate posturing



La présence d'EH minimale prédit la survenue d'épisode d'EH clinique

Proportion de patients sans épisode d'EH clinique



Evaluation de l'encéphalopathie hépatique minimale

STISim Drive simulation software



La rifaximine réduit les erreurs de conduite sur le software

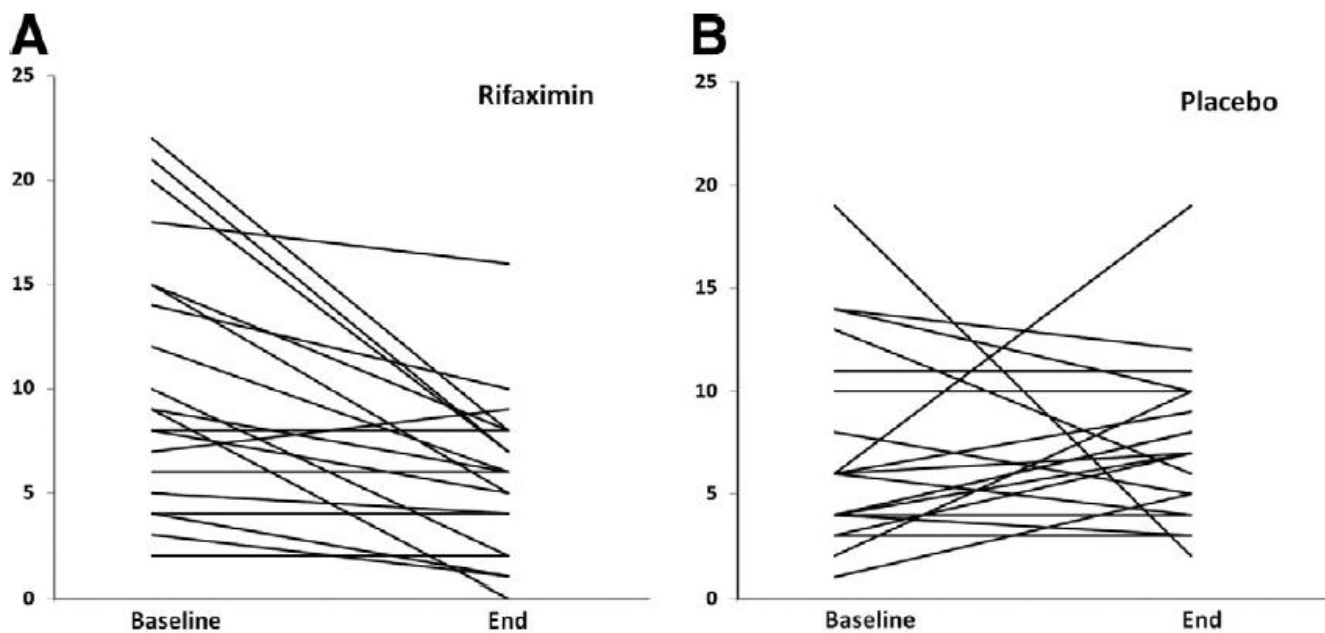


Figure 1. There was a significant reduction in the percentage of patients who improved their total driving errors (16 of 21 [76%]) in the (A) rifaximin group compared with the (B) placebo group (7 of 21 [33%]; $P = .013$).

La rifaximine réduit les erreurs de conduite sur le software

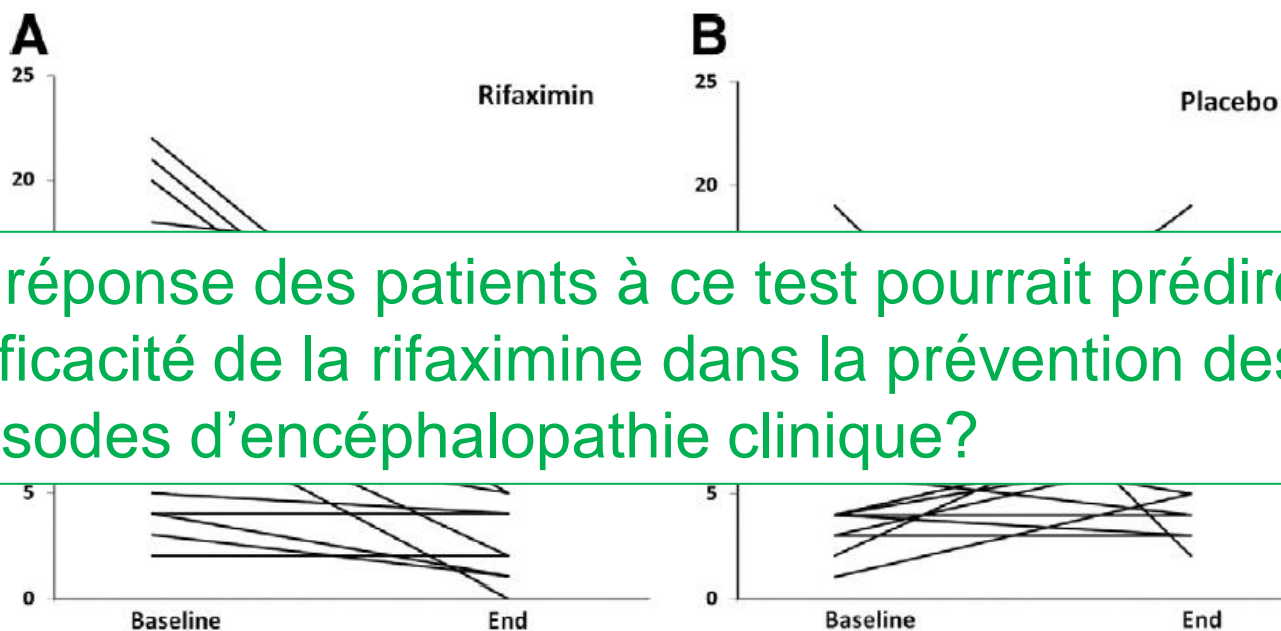


Figure 1. There was a significant reduction in the percentage of patients who improved their total driving errors (16 of 21 [76%]) in the (A) rifaximin group compared with the (B) placebo group (7 of 21 [33%]; $P = .013$).

En conclusion,

Objectiver la réponse à un traitement permet chez le patient cirrhotique:

De préciser les patients qui en bénéficient.

(**AFFINER LE PRONOSTIC**)

De définir les patients à risque.

(**PREDIRE LA COMPLICATION**)

De définir les patients pouvant bénéficier d'alternatives thérapeutiques.

(**DESSINER DE NOUVEAUX ESSAIS**)