

Pathologies aiguës du cirrhotique

Pr Jean-Louis Pourriat

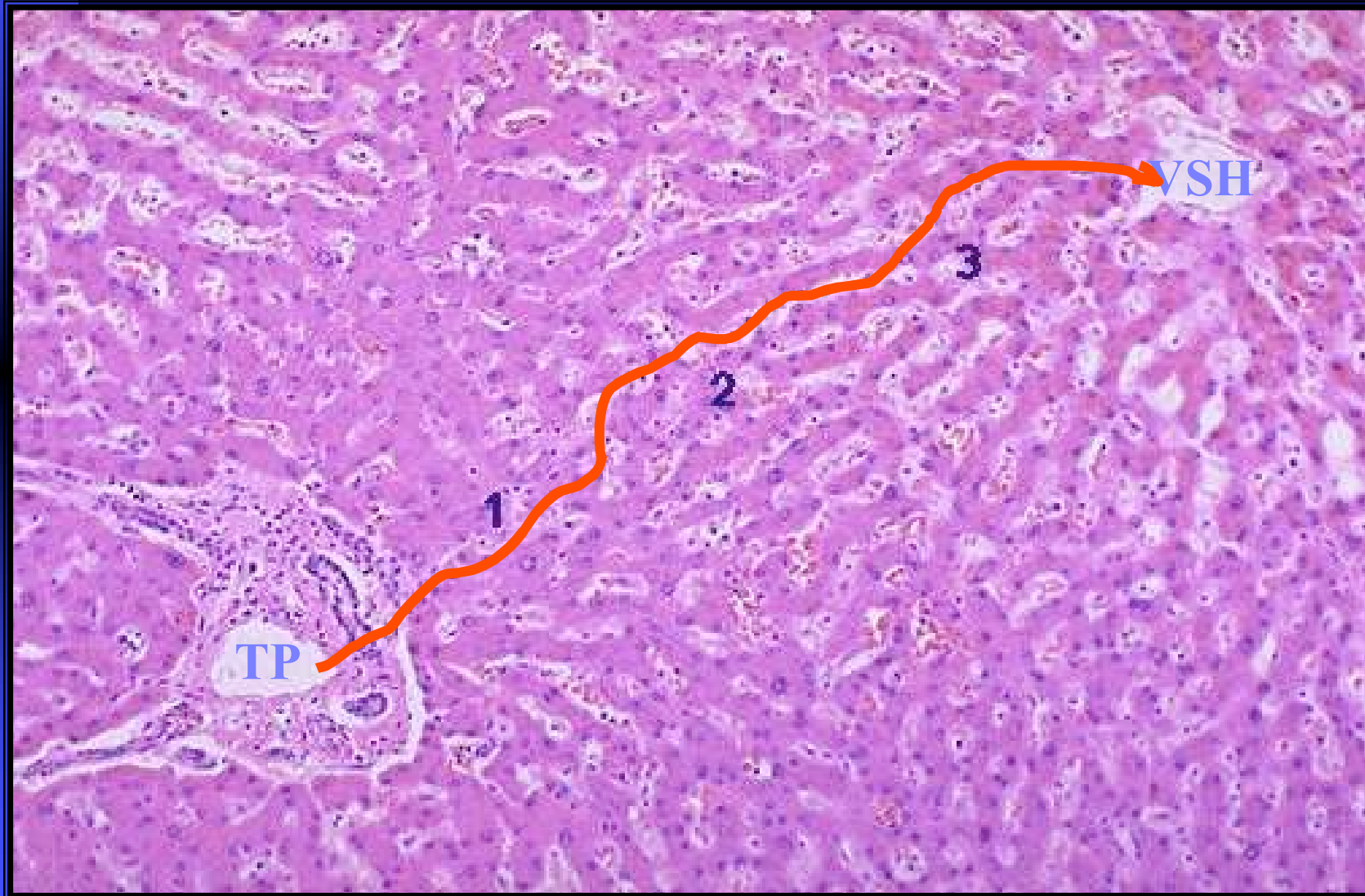
Hôtel -Dieu

Université Paris V

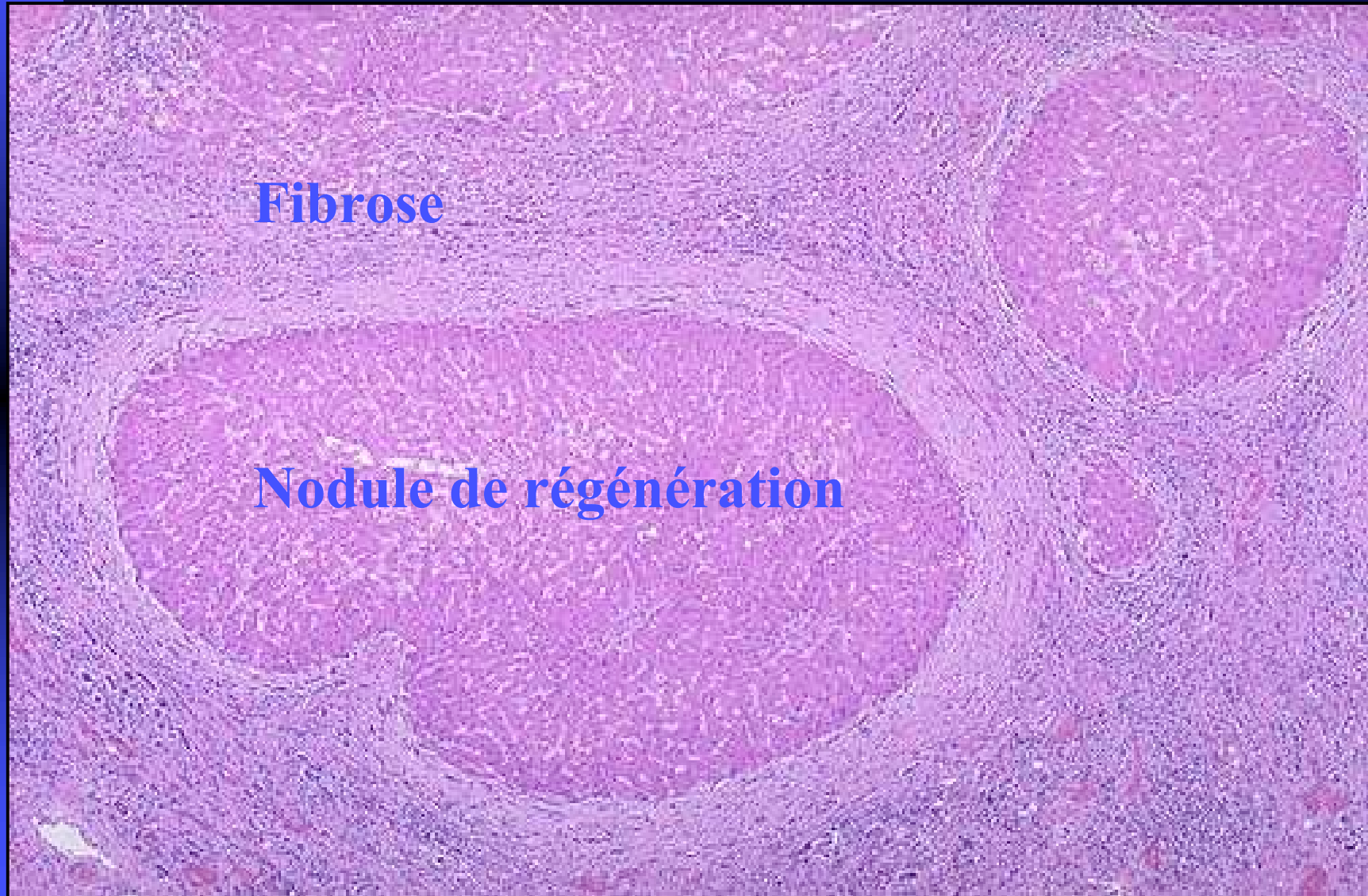
Anatomie...



Histologie : foie normal



Histologie : cirrhose



Cirrhose et hypertension portale

Conséquences...

- Métaboliques...
- Hémorragie digestive...
- Coagulopathie...
- Hémodynamiques...
- Syndrome hépatopulmonaire
- Encéphalopathie hépatique
- Ascite...
- Syndrome hépatorénal...

**fonction
du
degré
d'insuffisance
hépatique**

Modifications hémodynamiques...

Cirrhose

↑ Résistance hépatique

NO ↓

↑ Flux sanguin splanchnique

NO ↑

Potential Mechanisms to Regulate NOS Activity (?)



Augmentation du débit cardiaque

Diminution des résistances vasculaires périphériques

Diminution de l'extraction périphérique d'O₂

Acidose lactique



Syndrome hépatopulmonaire

- ◆ Hypoxémie fréquemment associée.
- ◆ Secondaire à une vasodilatation intrapulmonaire avec shunts AV.
- ◆ Inconstamment résolutif après transplantation hépatique



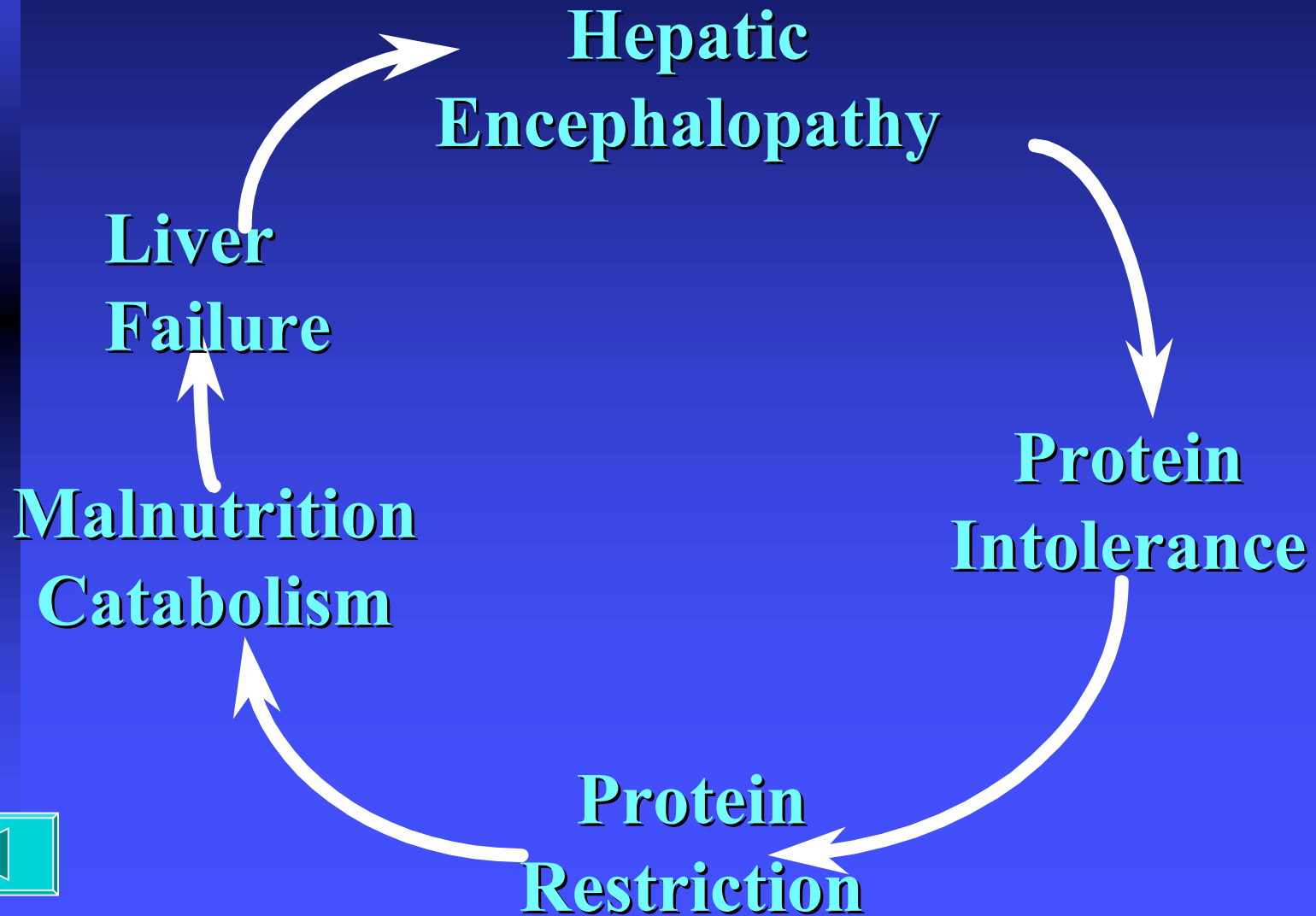
Encephalopathie hépatique

- Syndrome neuropsychique
- Etiologie multifactorielle
- Secondaire à l'insuffisance hépatique
- Synonymes :
 - ⇒ encéphalopathie portocave
 - ⇒ coma hépatique

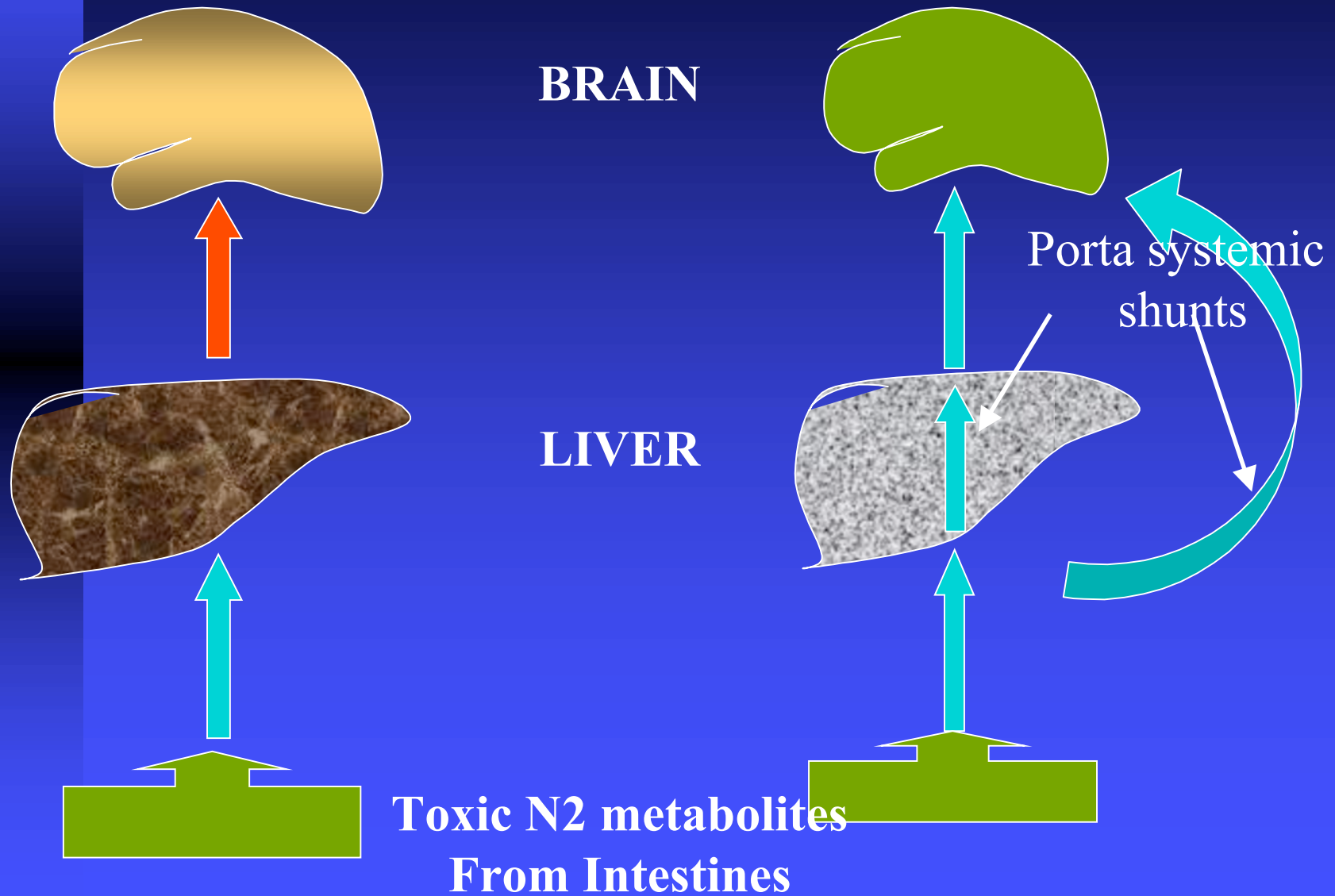
Hypothèses physiopathologiques

- Hyperammoniémie
- Neurotoxines synergiques :
 - ◆ NH₃,
 - ◆ mercaptans,
 - ◆ Acides gras libres
- Faux neurotransmetteurs (AAA)
- Augmentation neurotransmission
 - ◆ GABA – benzodiazepine

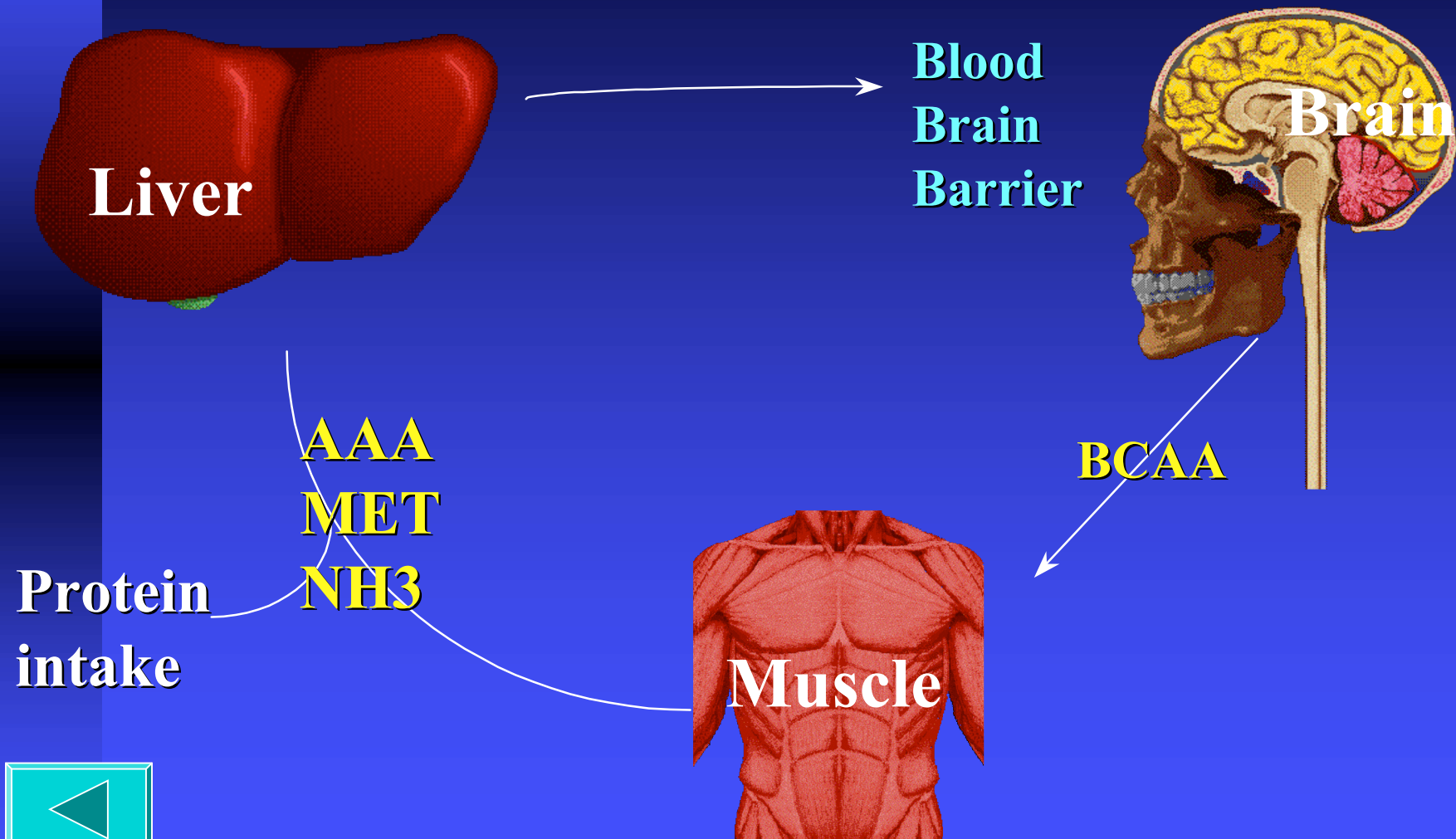
“Protein Intolerance”



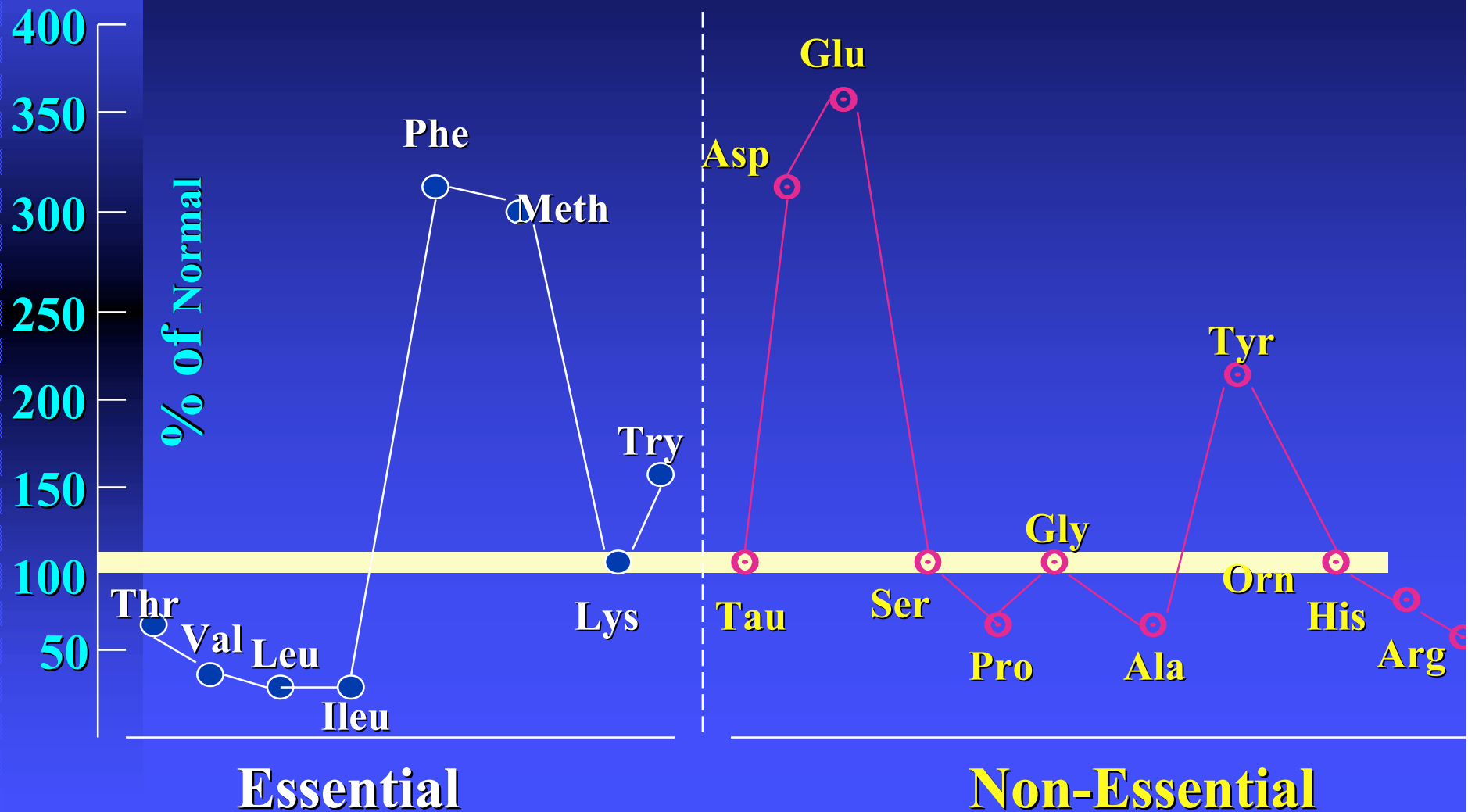
Métabolites toxiques



Déséquilibres AA...



Acides aminés aromatiques...



Encephalopathie hépatique

Neurotoxines

- ◆ **NH₃ non corrélé avec le degré d'encéphalopathie ?**
- ◆ **Methionine, mercaptans ?**
- ◆ **Les AAA sont augmentés dans l'insuffisance hépatique et ils pourraient être préférentiellement transportés vers le SNC ?**



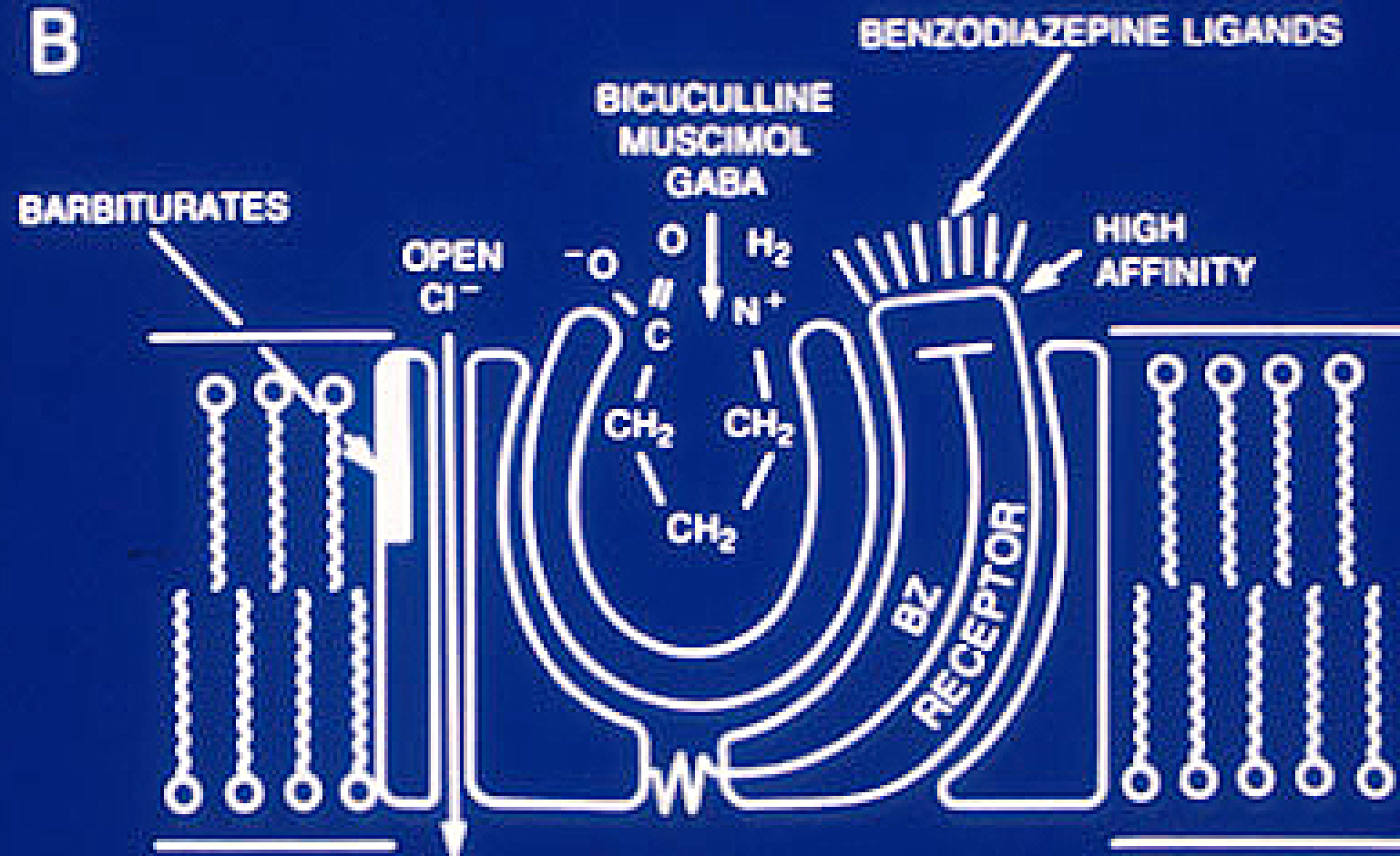
Encephalopathie hépatique

Neurotransmetteurs

♦ **Gamma aminobutyric acid (GABA)**

- neurotransmetteur inhibiteur
- récepteurs GABA = récepteurs BZD
- Taux GABA augmentés dans l'insuff. hépatique.
- Les bactéries entériques produisent GABA ; passage transmuqueux.
- Flumazenil actif mais inconstamment

B



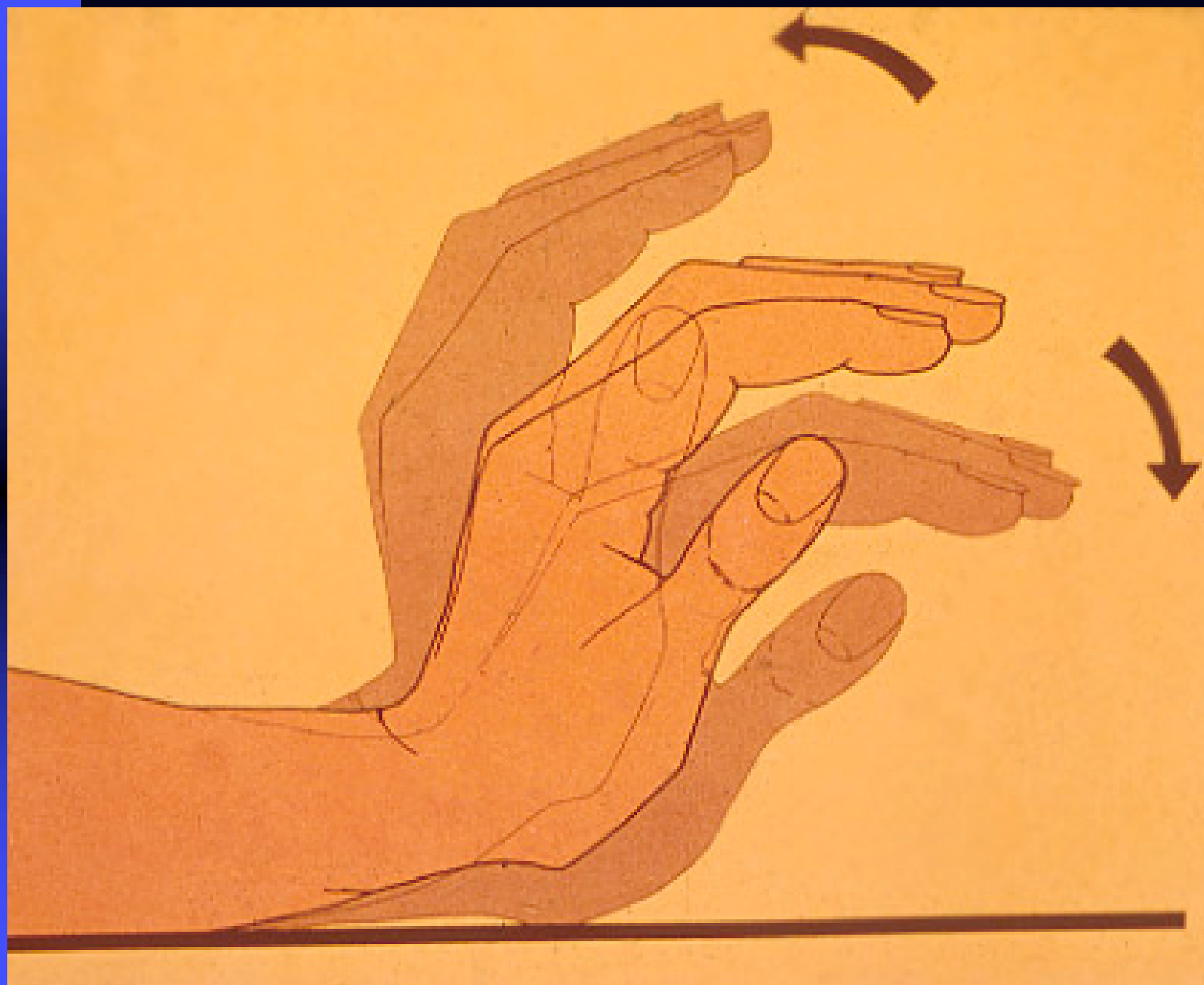
Facteurs déclenchants...

- **Excès de charge azotée**
- **Médicaments (sédatifs, analgésiques, diurétiques)**
- **Insuffisance rénale**
- **Anomalies électrolytes/acid-base**
- **Infection**
- **Actes chirurgicaux**
- **Troubles du transit**

Encephalopathie hépatique

Score...

- Grade 0 -- Normal
- Grade I -- Désorientation TS, somnolence
- Grade II -- Confus mais stimuable, asterixis
- Grade III-- Coma, réponse aux stimuli douloureux
- Grade IV-- Coma profond, pas de réponse aux stimuli douloureux, possibles signes d'engagement



Encephalopathie hépatique

oedème cérébral

- ◆ **Etiologie ?**
- ◆ **Corrélié au degré d'encéphalopathie.**
 - 50 - 85% des patients grade 3/4.
- ◆ **Physiopathologie**
 - Altération de la barrière h/e
 - Altération pompe $\text{Na}^+\text{K}^+ \text{-ATP}$
(oedème glial)
 - Vasodilatation cérébrale inappropriée

Encephalopathie hépatique

oedème cérébral

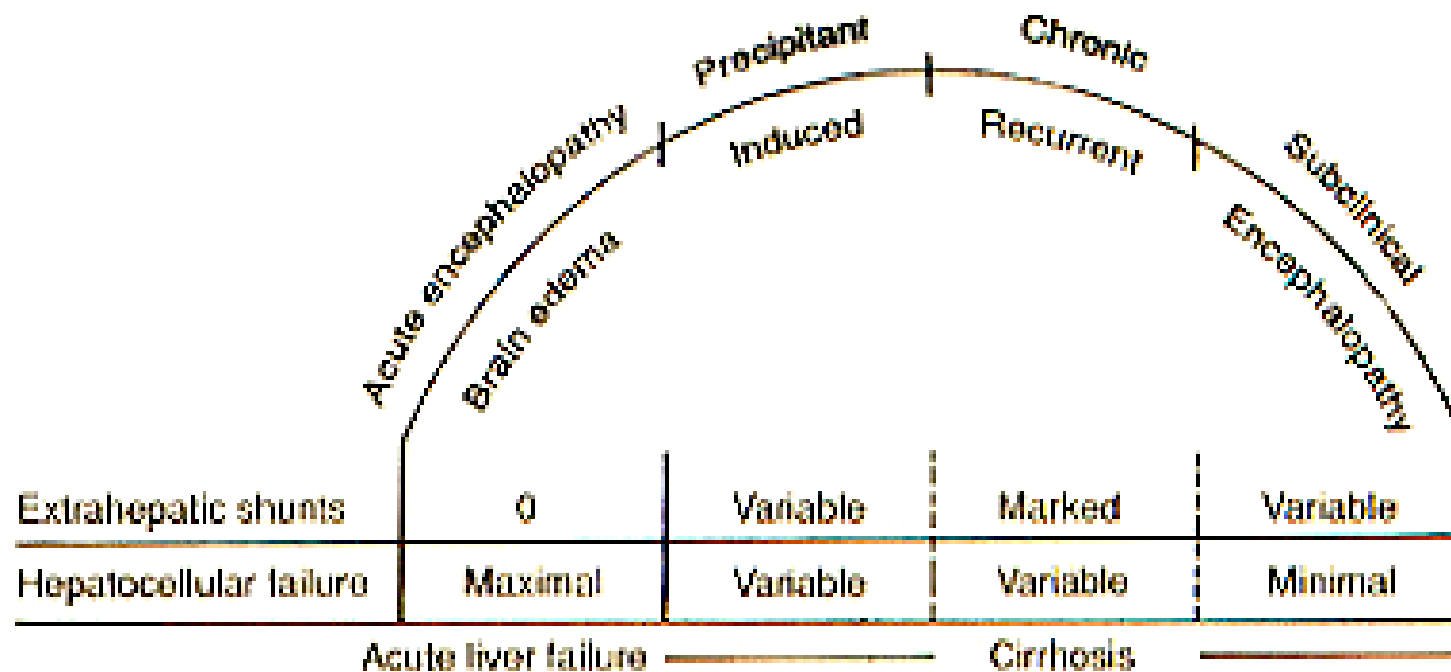


Figure 36.1. The spectrum of hepatic encephalopathy reflects the relative contribution of portal-systemic shunting and hepatocellular failure seen in acute and chronic liver disease.

Encephalopathie hépatique

oedème cérébral

Signes d'HIC :

- **Hypertonie musculaire**
- **Mydriase**
- **Hyperventilation**
- **Cushing reflex (tardif)**

Encephalopathie hépatique

Traitement préventif

♦ **Eviter :**

- **Charge protidique (HDG)**
- **Dépresseurs SNC**
- **Infection**
- **Troubles hydro-électrolytiques**
- **Alcalose respiratoire**

Encephalopathie hépatique

Traitement

- **Protection voies aériennes +++**
 - ◆ Grade 3/4 : Intubation +++
 - **Suppression facteurs déclenchants**
 - **Adjuvants :**
 - ◆ Laxatifs +/-
 - ◆ Lactulose +/-
 - ◆ DDS (neomycine)
 - **Reduction apports protidiques (40 g or less)**
- Diagrammatic elements: A large yellow bracket groups the first two items (Protection voies aériennes and Suppression facteurs déclenchants) with a '+++' rating. A smaller yellow bracket groups the three items under 'Adjuvants' with a '???' rating.

Lactulose :

Mécanisme d'action

- Stimulation croissance bactérienne intestinale et captage NH_3
- Inhibition catabolisme bactérien des AA et petits peptides, ...
- Effet “trapping NH_3 ”

Encephalopathie hépatique

Traitement oedème cérébral

- | | |
|-----------------------|--------------------|
| ◆Mannitol | OUI |
| ◆Hyperventilation | OUI mais... |
| ◆Position demi-assise | ? |
| ◆Pentobarbital | ??? |
| ◆Hypothermie | ??? |
| ◆Corticoides : | NON |



...

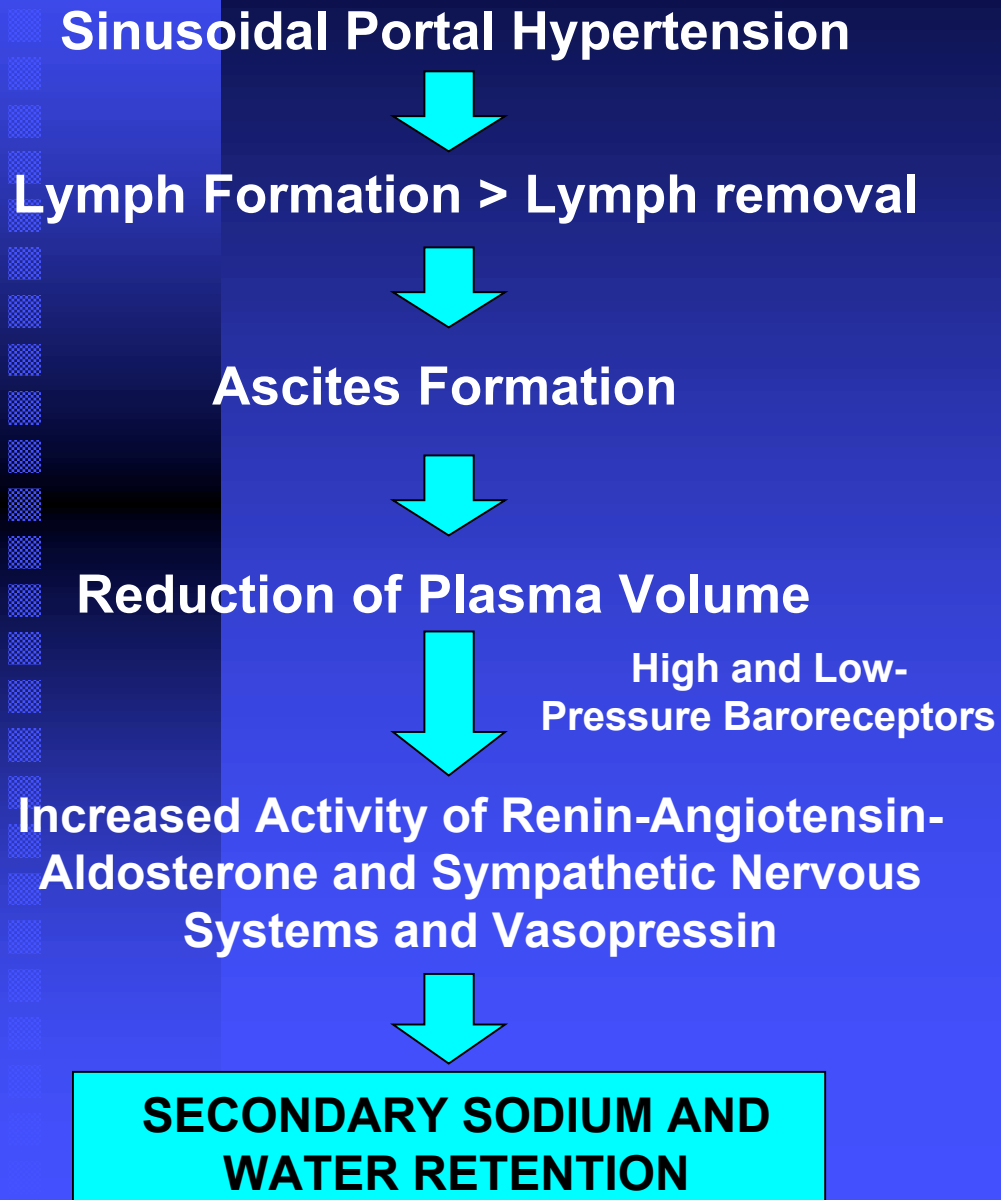


Ascite

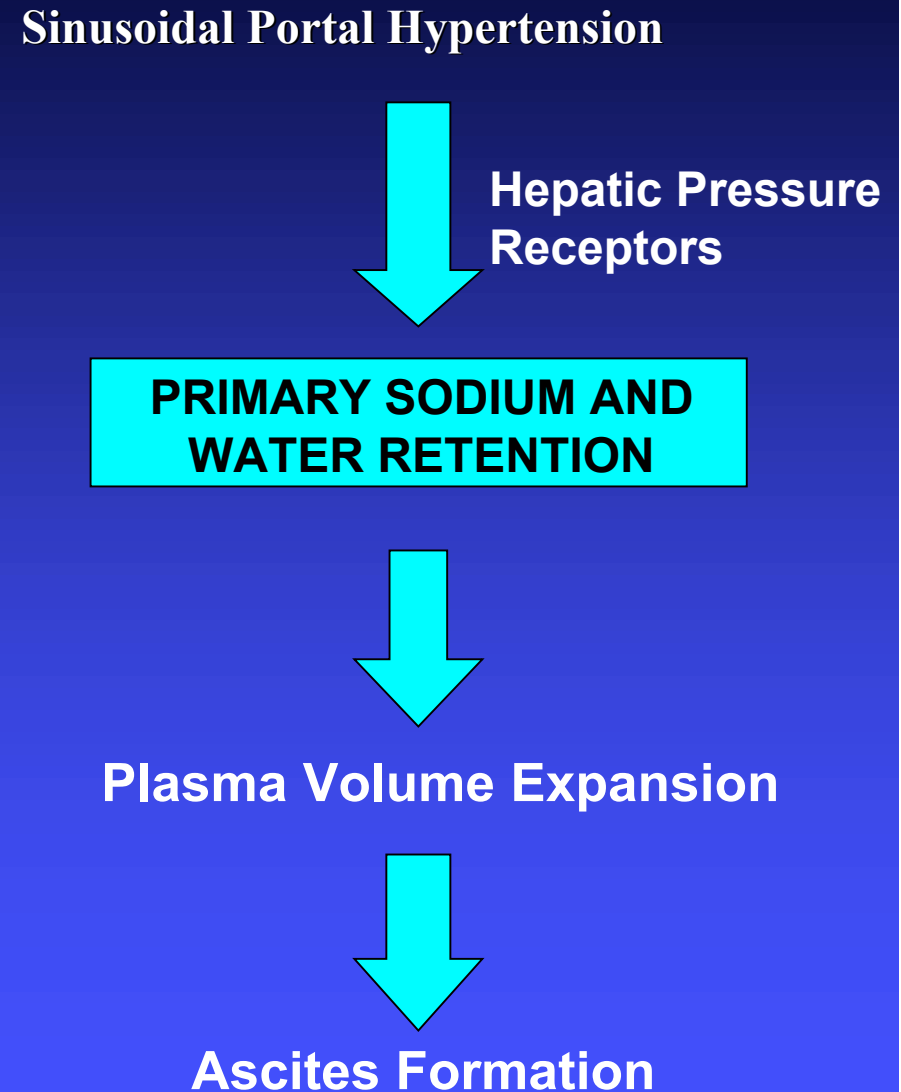
Physiopathologie

- Hypertension portale
- Rétention hydro-sodée
- Diminution de la pression oncotique
- Déséquilibre lymphatique
production/élimination par le canal
thoracique

Classical Underfilling Theory



Overflow Theory





Facteurs de déclenchement

Facteurs de récidence

Facteurs de gravité

Hypovolémie

Infections

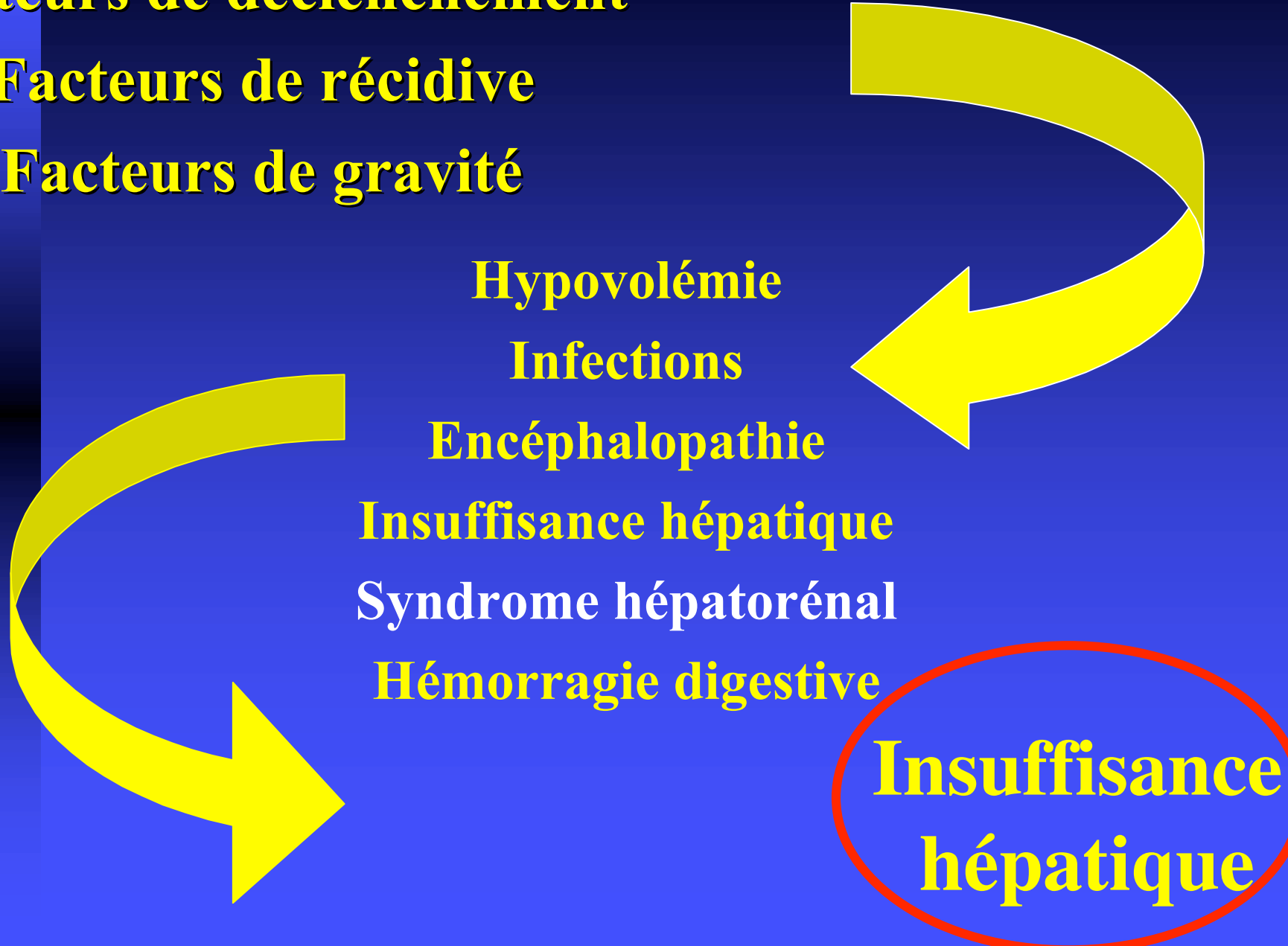
Encéphalopathie

Insuffisance hépatique

Syndrome hépatorénal

Hémorragie digestive

**Insuffisance
hépatique**



Syndrome hépato rénal

Temps



Cirrhose



Ascite



Syndrome hépatorénal

Syndromes hépatorénaux

Type 1 : aigu

**Type 2 : chronique
(ascite réfractaire)**

Arroyo et al., Hepatology 1996;23:164-76.

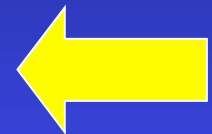
Insuffisances rénales aiguës et cirrhose Causes

Insuffisance fonctionnelle

Corrigée par remplissage vasculaire 38%

Syndrome hépato-rénal de type 1 20%

Nécrose tubulaire



Ischémique 39%

Toxique 2%

Insuffisance post-rénale 1%

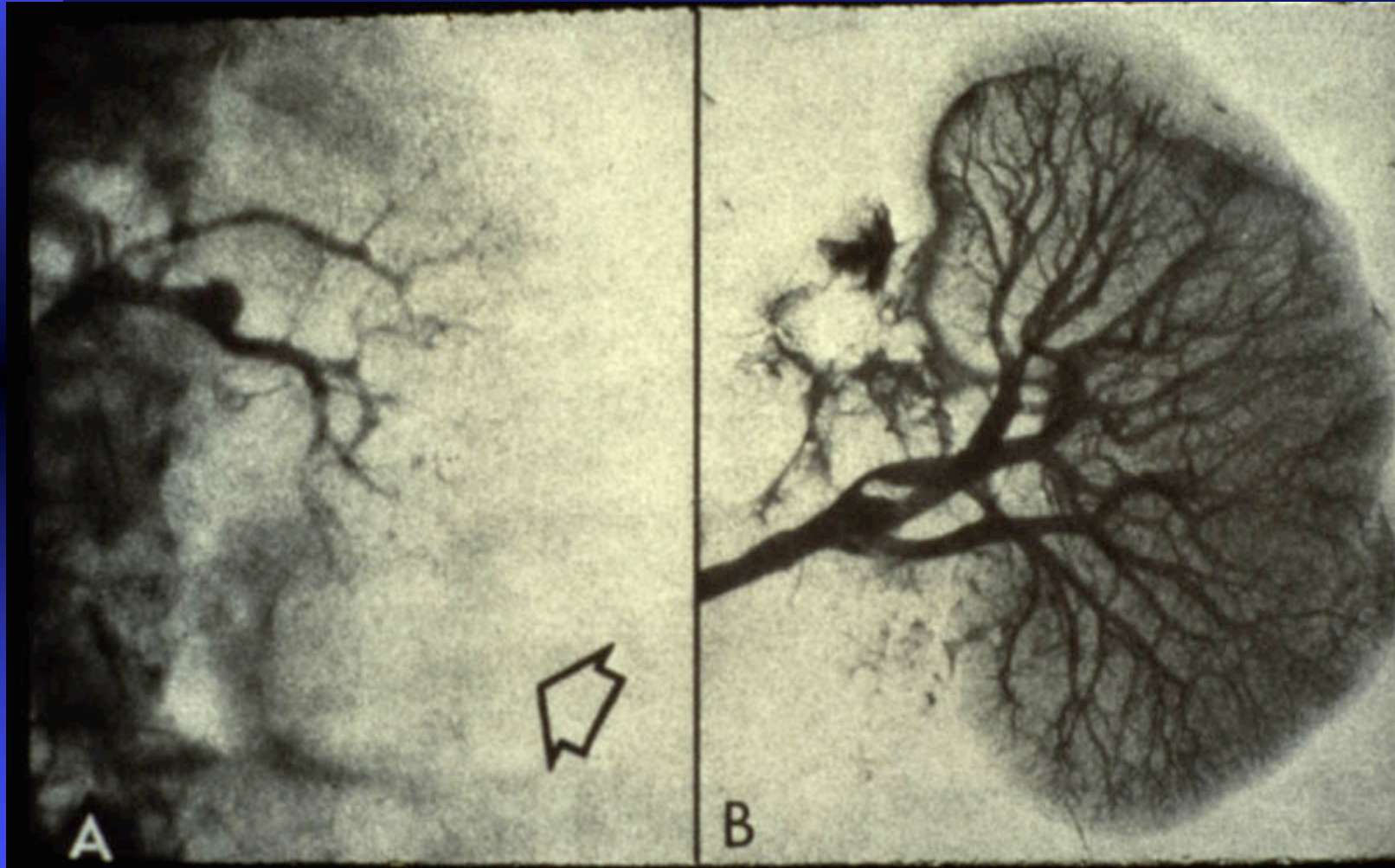
Moreau et al., Gastroenterology 2002;122:923-30.

Characteristics of 99 Patients with Type 1 Hepatorenal Syndrome

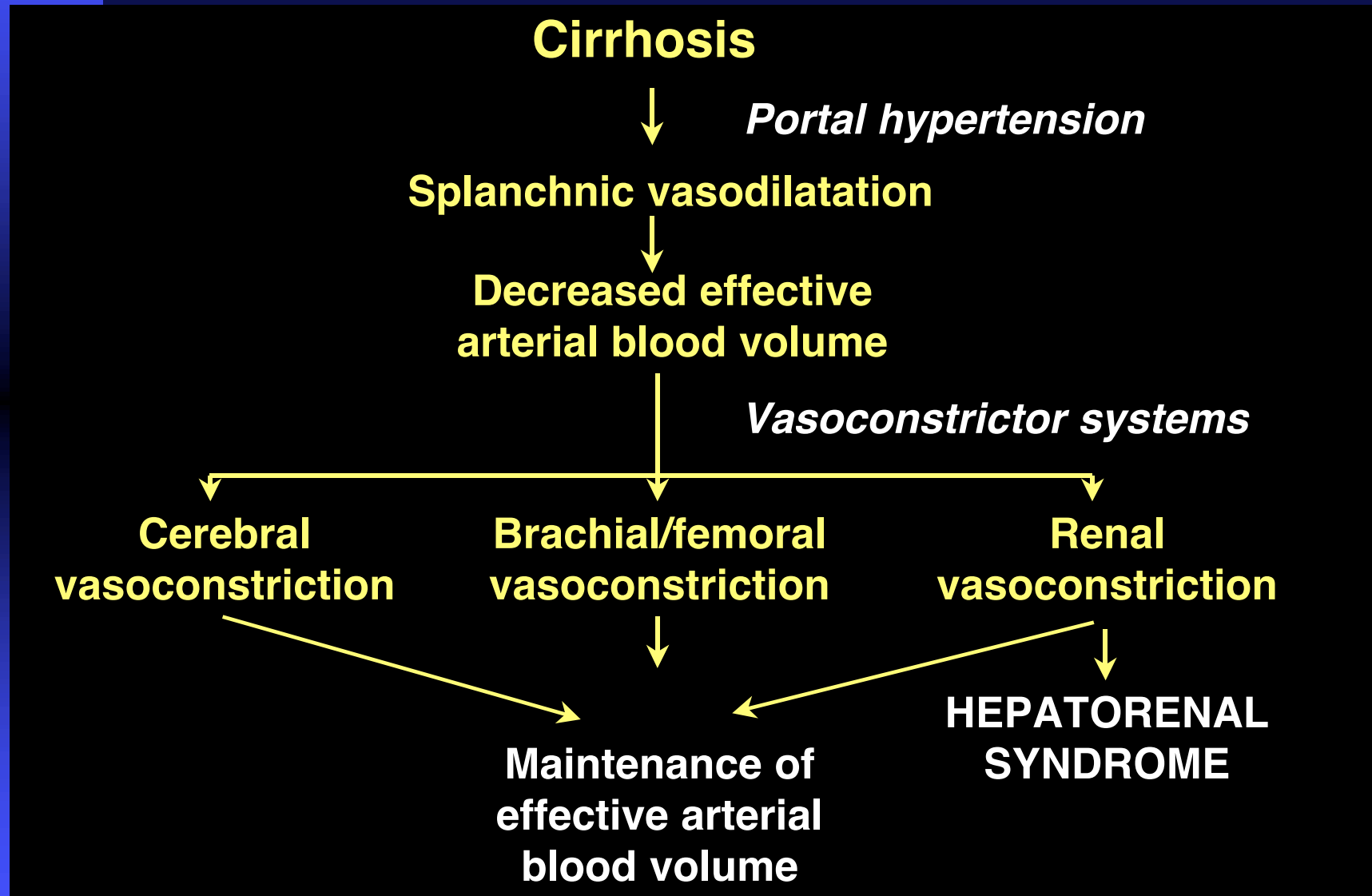
Age (years)	56±1*
Sex (male) (%)	70
Alcohol (%)	90
Child-Pugh score	11.8±0.2
Arterial pressure (mmHg)	78±2
Serum sodium (mmol/L)	127± 1
Serum creatinine (μmol/L)	254±10

Moreau et al., Gastroenterology 2002;122:923-30

Physiopathologie



PATHOGENESIS OF HEPATORENAL SYNDROME



From Ginès, with permission.

Facteurs déclenchants

- Infection bactérienne (ascite)
- Hémorragie digestive
- Hépatite alcoolique aiguë
- Paracentèse évacuatrice

Ginès et al. Gastroenterology 1993;105:229-36.

Moreau et al., Gastroenterology 2002;122:923-30.

Acute^A Renal Failure in Cirrhosis

Intravascular volume depletion and hypotension (hemorrhage; gastrointestinal and renal losses; shock)

Severe sepsis

Radiocontrast agents

Drugs (nonsteroidal antiinflammatory drugs; angiotensin-converting-enzyme inhibitors; angiotensin II-receptor antagonists)

Type 1 hepatorenal syndrome

Decreased renal blood flow

Decreased glomerular capillary pressure

Decreased glomerular filtration rate

Moreau et Lebrec,
Hepatology 2003;37:233-43.

Syndrome hépatorénal

Diagnostic

1. Critères majeurs IAC présents
2. Fraction d'excrétion sodée $< 1\%$
3. Bonne réponse rénale au traitement vasoconstricteur (terlipressine, noradrénaline).

Moreau et Lebrec, Hepatology 2003;37:233-43.

Criteria for hepatorenal syndrome...

1. Cirrhosis with ascites
2. Serum creatinine $> 130 \mu\text{mol/L}$
3. Absence of shock, ongoing infection or recent treatment with nephrotoxic drugs
4. Absence of gastrointestinal fluid loss
5. Lack of renal response to plasma volume expansion and diuretic discontinuation
6. No proteinuria and normal ultrasonography.

International Ascites Club, Hepatology 1996;23:164-76.

Urine Findings According to causes of Acute Renal Failure

<u>Condition</u>	<u>Uosm</u> <u>(mOsm/kg)</u>	<u>NaU</u> <u>(mmol/L)</u>	<u>FeNa</u> <u>(%)</u>
Prerenal failure	>500	<20	<1
Tubular necrosis	<350	>40	>1
Postrenal failure	<350	>40	>1

Thadhani et al., N Engl J Med 1996;334:1448-60.

Pronostic du SHR type 1

Régression spontanée < 5%

Probabilité de survie : 25%*

Médiane de survie : 12 jours

*** à 1 mois. Ginès et al., Gastroenterology 1993;105:229-36.**

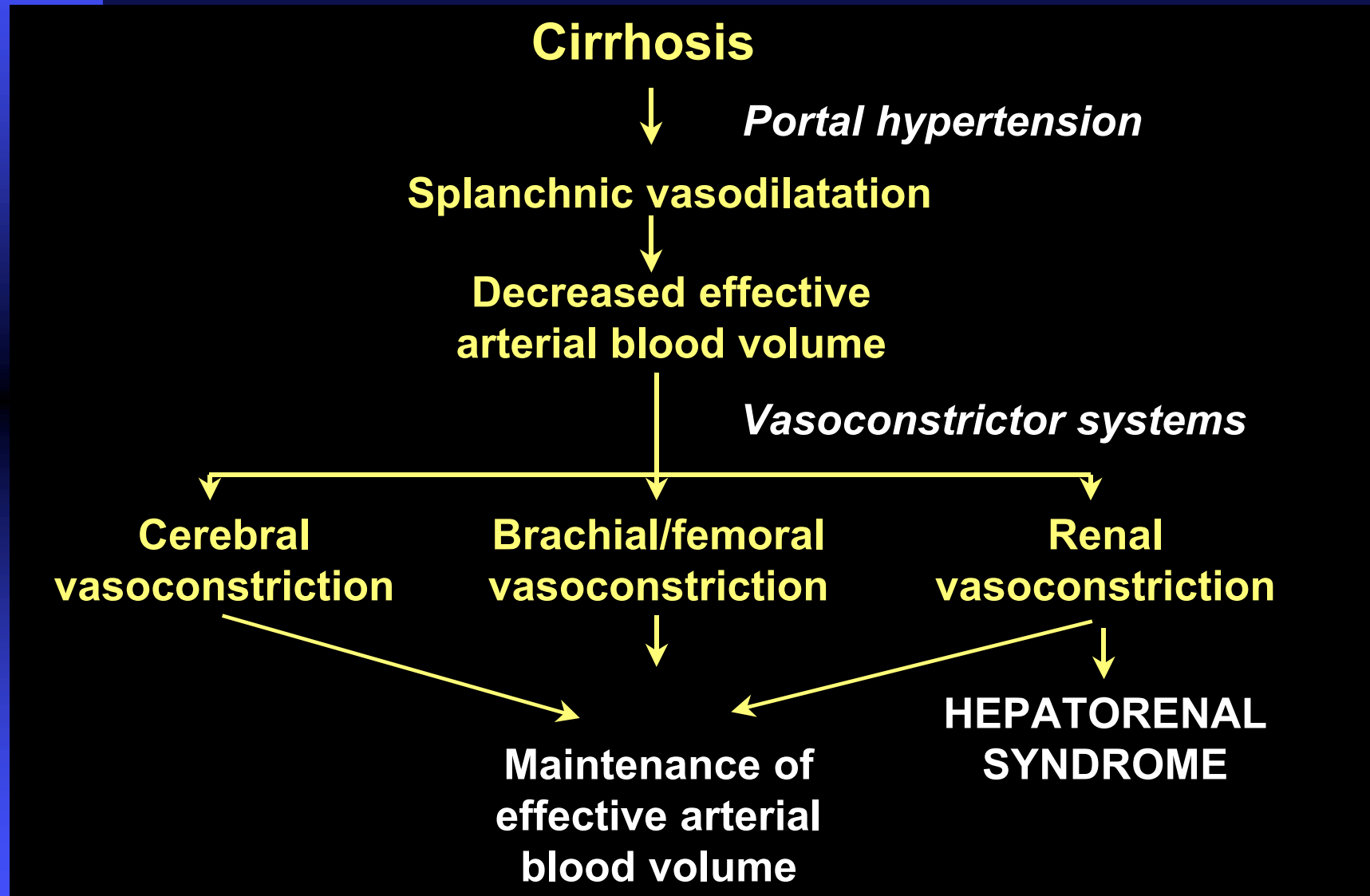
Traitement du SHR de type 1

Transplantation hépatique

- Traitement radical**
- Mortalité élevée**
- Pénurie de greffon**

Autre traitement nécessaire.

PATHOGENESIS OF HEPATORENAL SYNDROME



From Ginès, with permission.

Analogues de la vasopressine et SHR

Ornipressine ou terlipressine



**Vasoconstriction splanchnique
et systémique**

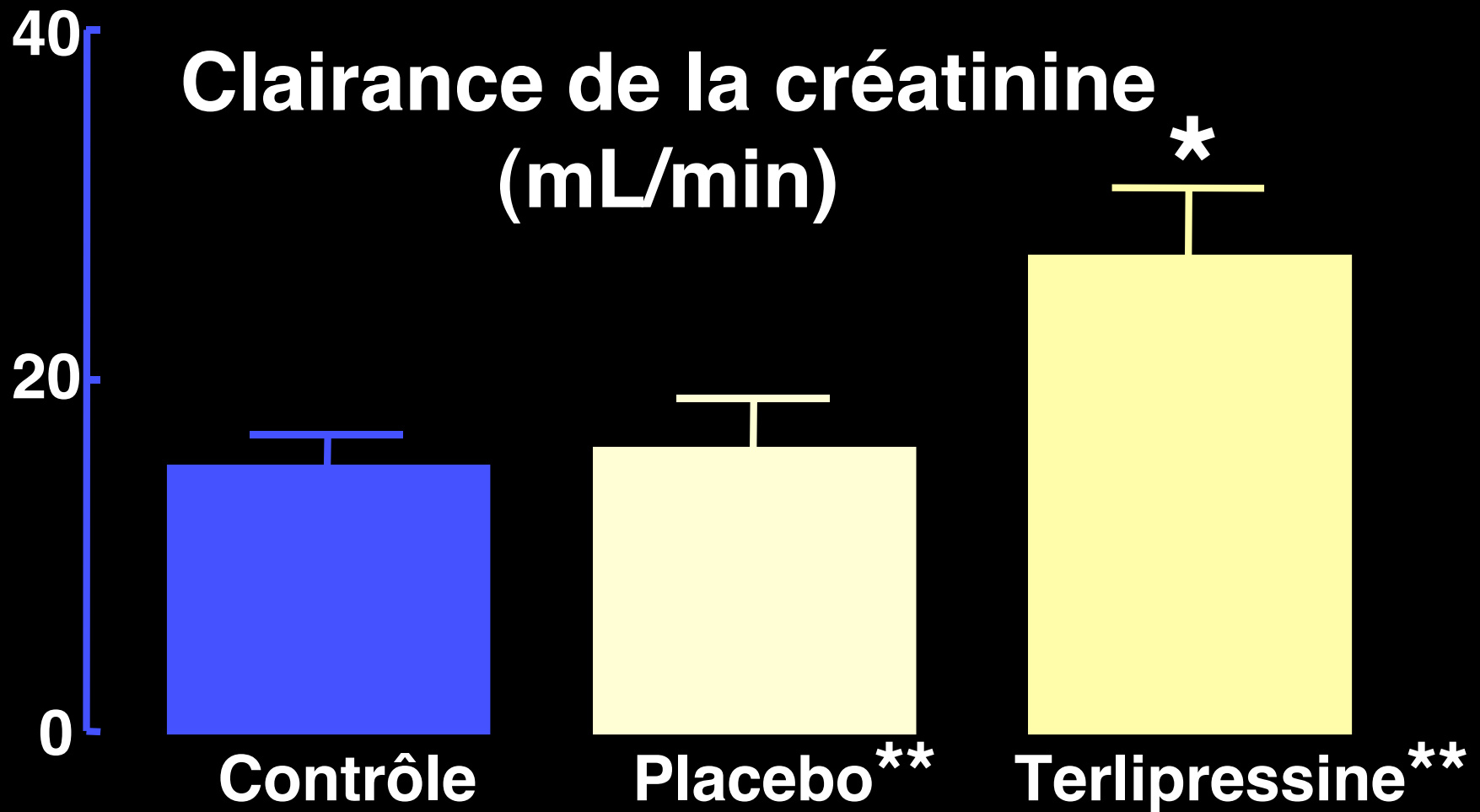


Diminution de l'activité neurohumorale



Vasodilatation rénale

Terlipressine et SHR de Type 1



Hadengue et al., J Hepatol 1998;29:565-7 $p < 0,05$; ** pendant 2 jours

Terlipressine et SHR de Type 1

- Etude rétrospective
- 99 malades
- Dose : $3,2 \pm 0,1$ mg/jour
- Durée : $11,4 \pm 1,1$ jours
- 60% répondeurs.

Survie du SHR

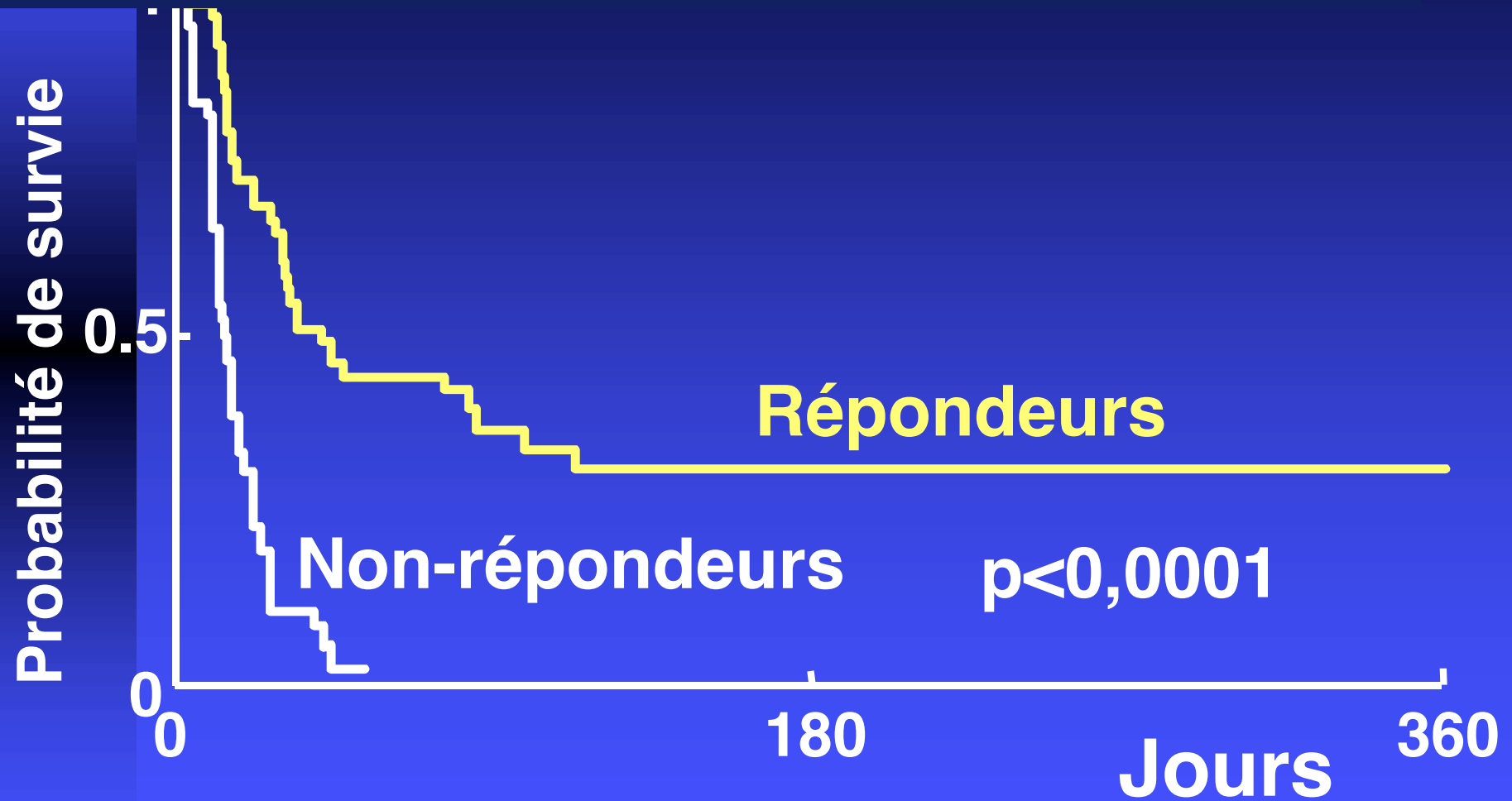
Traitement vs non Traitement

	Non traité* <u>(n=56)</u>	Terlipressine** <u>(n=99)</u>
15 jours	40 %	60 %
30 jours	25 %	40 %
60 jours	20 %	30 %

*Ginès et al. Gastroenterology 1993;105:229-36.

**Moreau et al., Gastroenterology 2002;122:923-30.

Survie et Réponse Rénale à la Terlipressine



Moreau et al., Gastroenterology
2002;122:923-30.

Prévention du SHR type 1

- Traitement des infections
- Diagnostic précoce de l'ascite infectée
- Traitement des ascites infectées

Infections bactériennes et cirrhose

Ascite infectée*	30%
Infection urinaire	25%
Pneumonie	20%
Infection cutanée	10%
Septicémie	5%
Autres	10%

*Infection spontanée. Caly et Strauss, J Hepatol 1993;18:353-8.

PERITONITES N/C

CLASSIFICATION selon le MODE de CONTAMINATION

- 1. Péritonites primaires
sans perforation digestive
- 2. Péritonites secondaires
avec perforation digestive
- 3. Abscès intraabdominaux
collections limitées
- 4. Péritonites tertiaires
translocation bactérienne
♦ *SIS. Word J. Surg, 14, 1990.*



Péritonites primaires du cirrhotique

=

infections spontanées liquide ascite

Epidémiologie clinique

- Prevalence 8 - 27 %
- F (ABP)
- 1/3 cas avec infection extra-abdominale
- Guérison sous ABT : 60%

Facteurs de risque

- Insuffisance hépatique sévère
- HTP élevée
- Ascite abondante
- Protascitie basse (<10g/L)
- antécédents

Indications de la paracentèse exploratrice

- Ascite d'apparition récente
- Ascite à l'admission à l'hôpital
- Présence d'un SRIS*
- Aggravation clinique ou biologique à l'hôpital.

*Syndrome de réponse inflammatoire systémique.
Guarner et Soriano, Semin Liv Dis 1997;17:203-17.

Diagnostic

Neutrophiles
 $\geq 250/\text{mm}^3$
dans l'ascite.

Infections spontanées du liquide d'ascite

Microbiologie

microorganismes	(%)
bactéries Gram négatif	70
<i>Escherichia coli</i>	47
<i>Klebsiella sp.</i>	12
autres	11
cocci gram positif	28
<i>St. pneumoniae</i>	7
<i>Enterococcus sp.</i>	5
autres Streptocoques	10
<i>Staphylococcus sp.</i>	5
autres	1
anaérobies	2

Pourriat et coll, Hepatology 1997

*Ascite Infectée : bactéries responsables**

Episodes	138
Culture positive	54 (39%)
Gram-	43 (80%)
Gram+	11 (20%)
Les deux	0

*n ou n(%). Fernandez et al., Hepatology 2002;35:140-8.

Ascite Infectée : traitement curatif

Céfotaxime : 4-6 g/jour*

Ceftriaxone : 2 g/jour

Augmentin® : 4 g/jour

Ofloxacine : 800 mg/jour

***Traitement de référence (pendant 7 jours).**

Rimola et al., J Hepatol 2000;32:142-53.

Ascite infectée traitée par Céfotaxime

Contrôle de l'infection	90 %
Mortalité immédiate	5 %
Syndrome hépatorénal	30 %
Mortalité à l'hôpital	30 %

Runyon, Lancet 1999;354:838-9.

Albumine Intraveineuse et Ascite Infectée

- 126 malades, ascite infectée
- Etude randomisée, ouverte
- Céfotaxime seul vs. céfotaxime plus albumine (1,5 g/kg à J₁ et 1 g/kg à J₃).

Albumine Intraveineuse et Ascite Infectée

<u>Critères de jugement</u>	<u>Céfotaxime seul (n=63)</u>	<u>Céfotaxime +albumine (n=63)</u>
Contrôle infection (%)	94	98
Insuffisance rénale (%)	33	10*
Décès (%)		
A l'hôpital	29	10*
A trois mois	26	14*

*p<0,05. Sort et al., N Engl J Med 1999;341:403-9.

SHR : Conclusions

- La terlipressine est le traitement de première ligne du syndrome hépato-rénal de type 1.
- L'administration d'albumine joue un rôle important dans la prévention de ce syndrome.