

Hypertension pulmonaire et maladies hépatiques

Laurent SAVALE

***Centre de Référence National de l'Hypertension Pulmonaire Sévère
Hôpital Bicêtre– INSERM U999 – Université Paris-Sud 11
Le Kremlin Bicêtre– France***

Prévalence de la dyspnée chez le patient cirrhotique

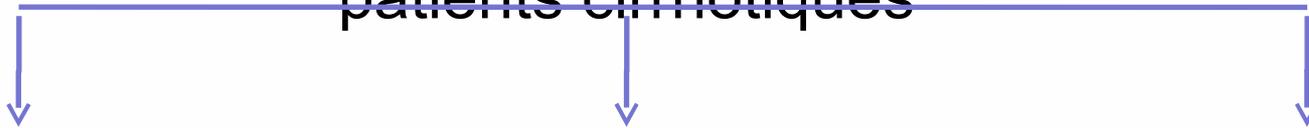
DYSPNEE

Symptôme fréquent chez le patient cirrhotique mais
dont la prévalence est mal évaluée
≈70% des patients en bilan prétransplantation hépatique



PATHOLOGIES VARIEES

dont certaines ont un réel impact sur la survie des
patients cirrhotiques

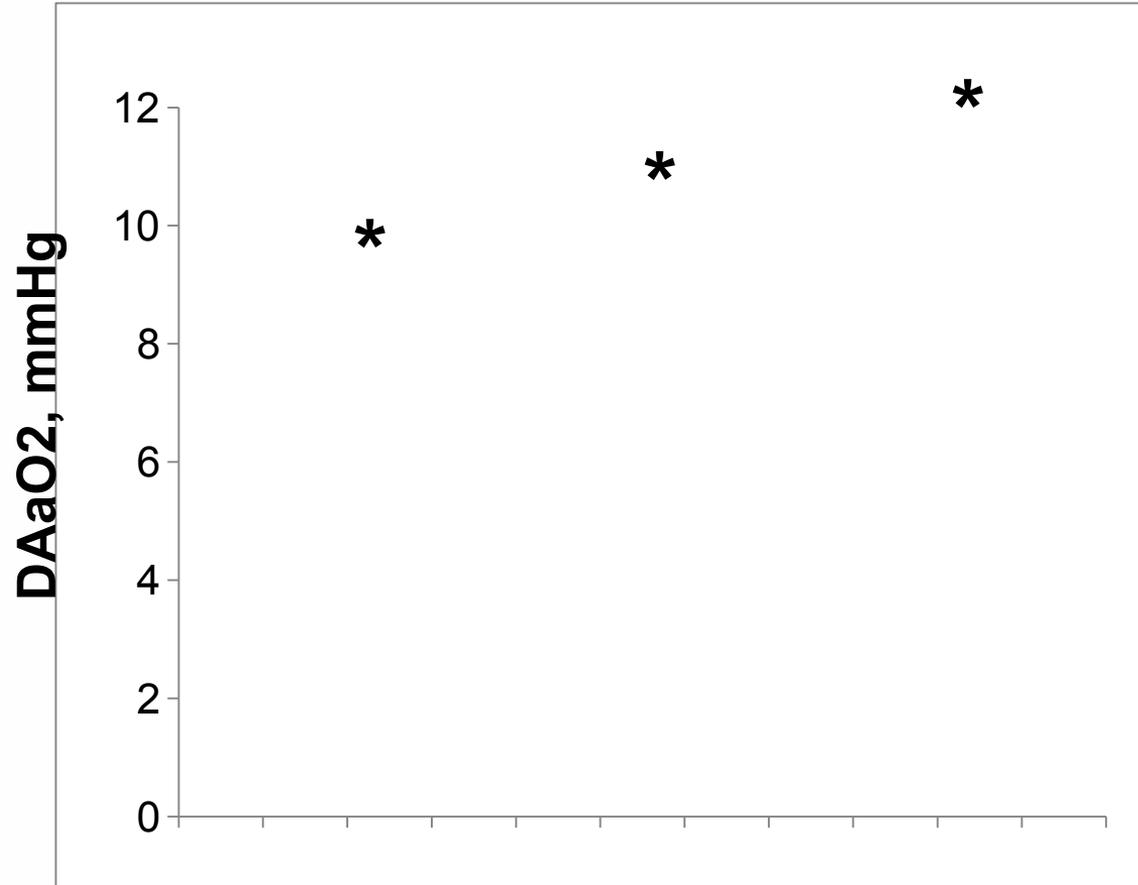


Prise en charge
spécifique

Indication
à une TH

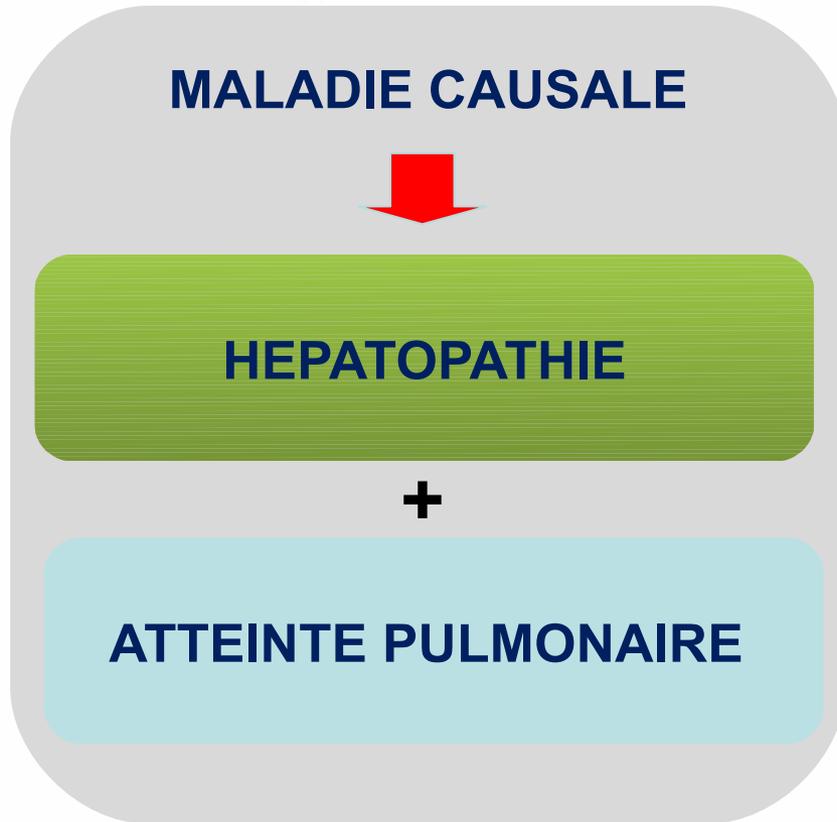
Contre-indication
à une TH

Prévalence de l'hypoxémie dans la cirrhose



Prévalence de l'hypoxémie : 22%

Mécanismes d'association Mies hépatiques/pulmonaires

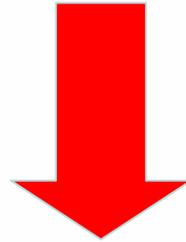


Pathologies cardiovasculaires non spécifiques

Tabagisme BPCO

Alcool Cardiomyopathie dilatée / Pleurésie ou

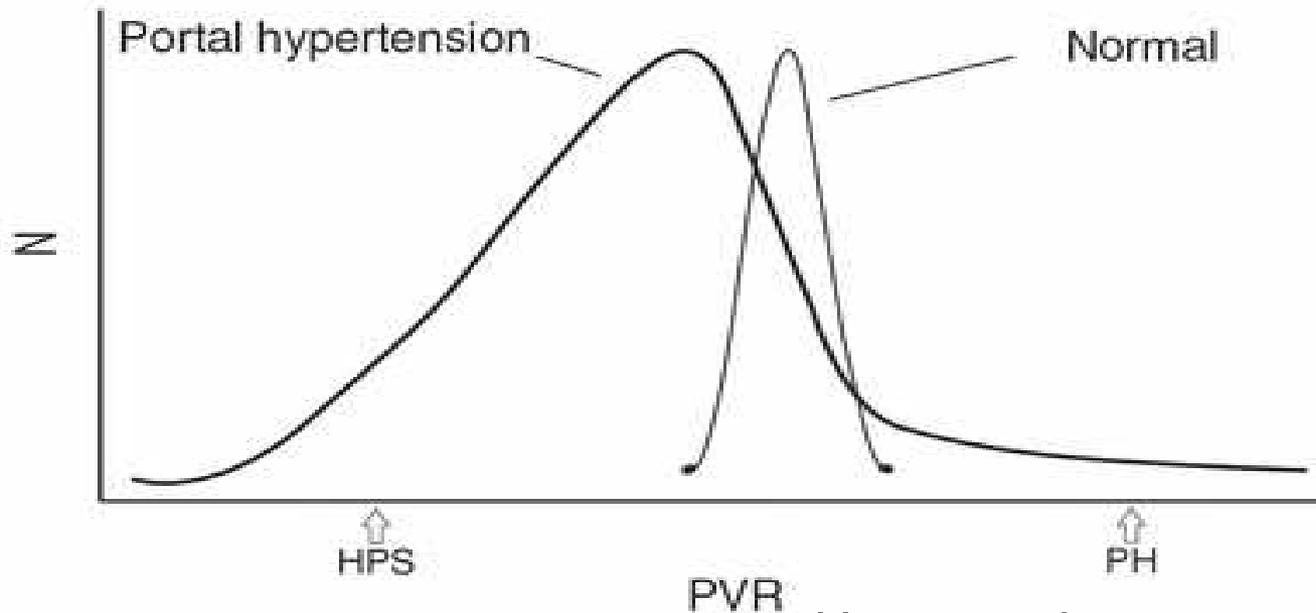
HEPATOPATHIE



ATTEINTE PULMONAIRE

**Hypertension portopulmonaire
Syndrome hépatopulmonaire
Hydrothorax hépatique**

Résistances vasculaires pulmonaires



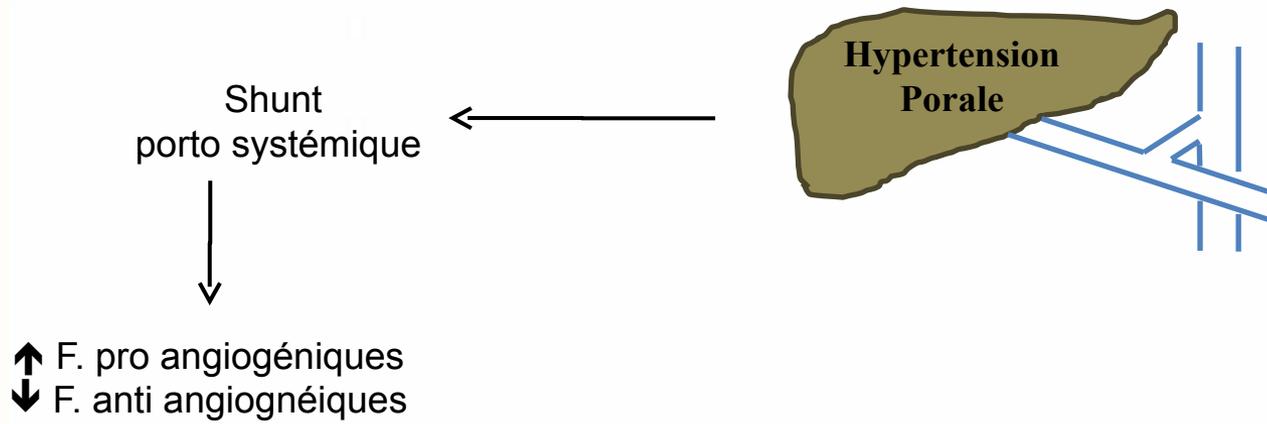
- Syndrome hepatopulmonaire
- Vasodilatation capillaire pulmonaire
- Shunt droit-gauche intrapulmonaire
- Altération des échanges gazeux

Capillaires pulmonaires
et vx juxtacapillaires

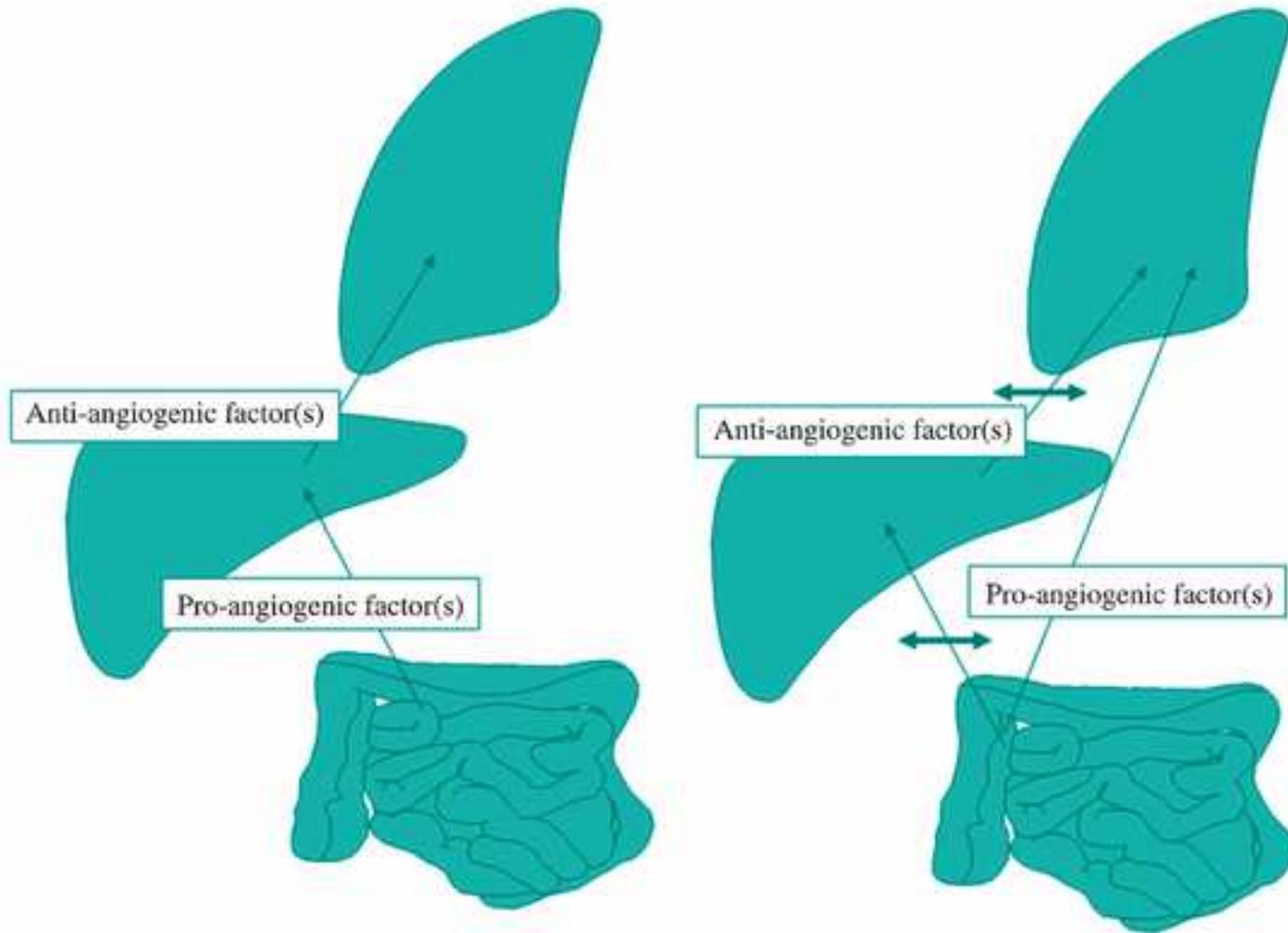
- Hypertension portopulmonaire
- Hypertension pulmonaire pré capillaire
- Remodelage vasculaire artériolaire

Artères pulmonaires
de petit calibre

Interactions foie-poumon: physiopathologie



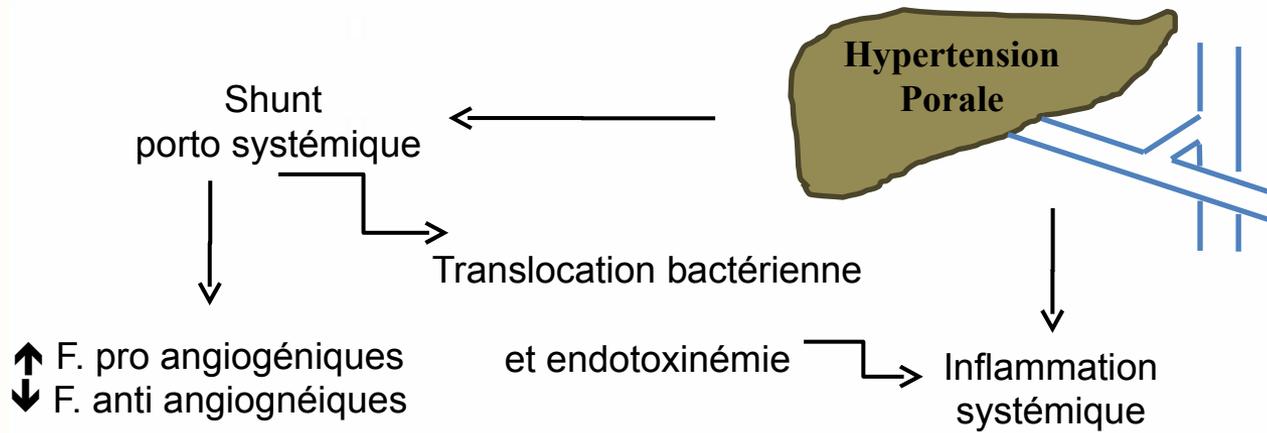
Interactions foie-poumon: physiopathologie

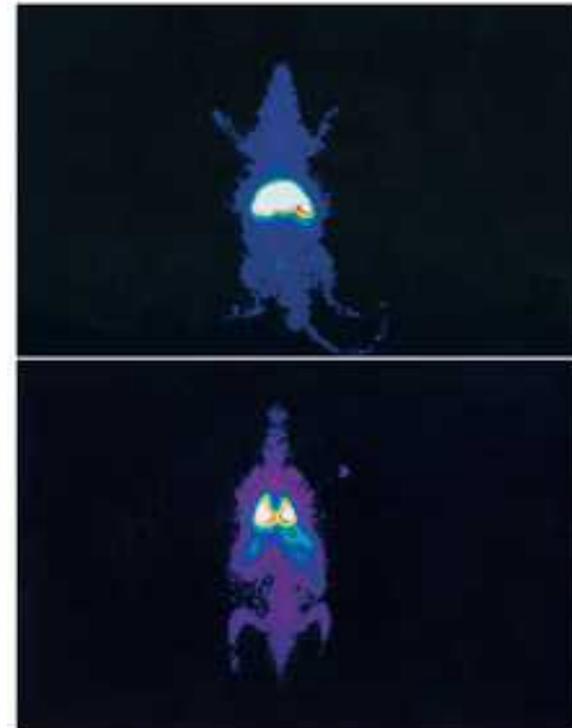
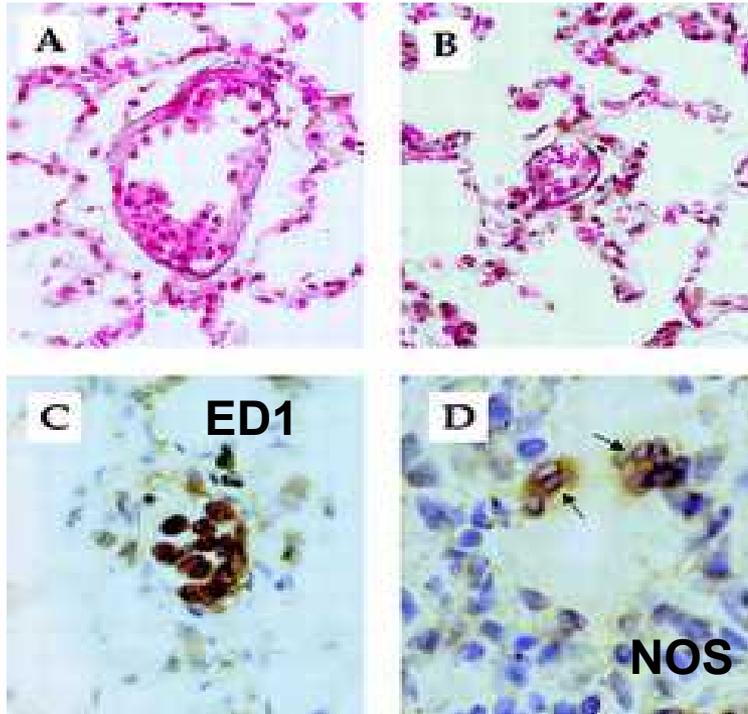


Normal Hepato-Portal Physiology

Hepatic Disease and/or Portal Hypertension

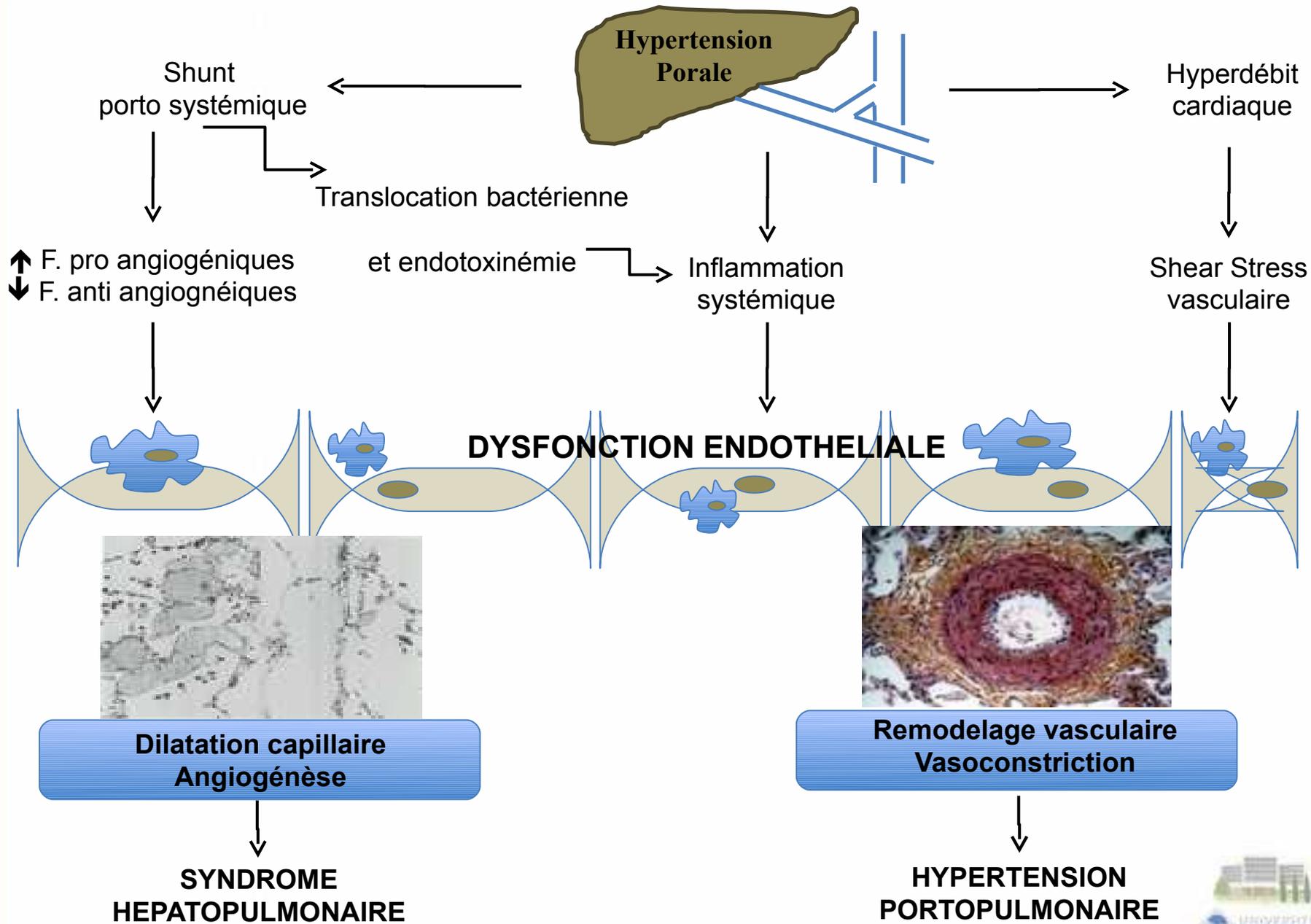
Interactions foie-poumon: physiopathologie





Le Pape *Chest* 2001

Interactions foie-poumon: physiopathologie



Hémodynamique pulmonaire dans l'HTPortale

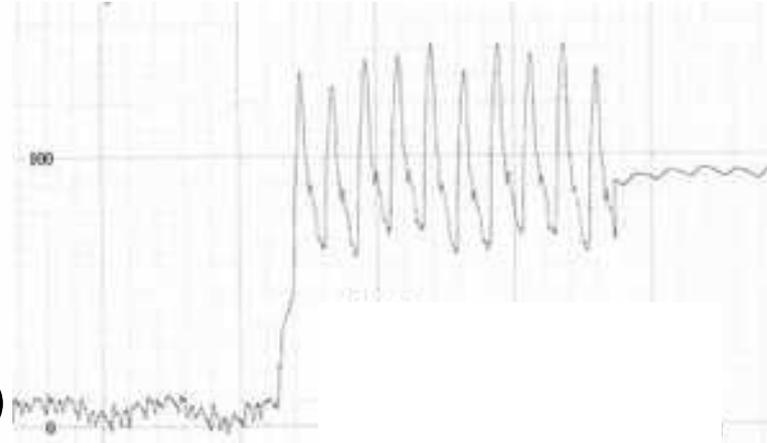
	PAP	CO	PVR	PCWP
Hyperdynamic	↗	↗↗	↘	↔↗
Volume overload	↗	↔↗	↘	↔↗
PoPH	↗↗	↔↘	↗	↔↔



Décrit la première fois par Mantz and Craige en 1951

“Portal thrombosis with portocaval shunt an resultant cor pulmonale”

- Hypertension portale
(avec ou sans cirrhose)
- PAPm de repos > 25 mm Hg
- Pcp < 15 mm Hg
- RVP > 240 dyn.s.cm-5 (3.0 Wood units)



$$RVP = [(PAPm - Pcp) / DC] \times 80$$

→ KT droit nécessaire pour établir le diagnostic d'HTPoP

1. Pulmonary Arterial Hypertension

- Idiopathic PAH
- Heritable PAH
- Drugs & toxins induced
- Related to:
 - Connective tissue diseases
 - HIV infection
 - **Portal hypertension**
 - Schistosomiasis
 - Congenital Heart Diseases
 - Chronic haemolytic anaemia
- PPHN
- PAH with venulae/cap inv (PVOD)

2. PH with Left Heart Disease

- Systolic / Diastolic Dysfunction
- Valvular

3. PH with Lung Diseases/Hypoxemia

- COPD
- Interstitial Lung Diseases
- Sleep-disordered breathing
- Developmental Abnormalities

4. PH due to Chronic Thrombotic and/or Embolic Disease

5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms

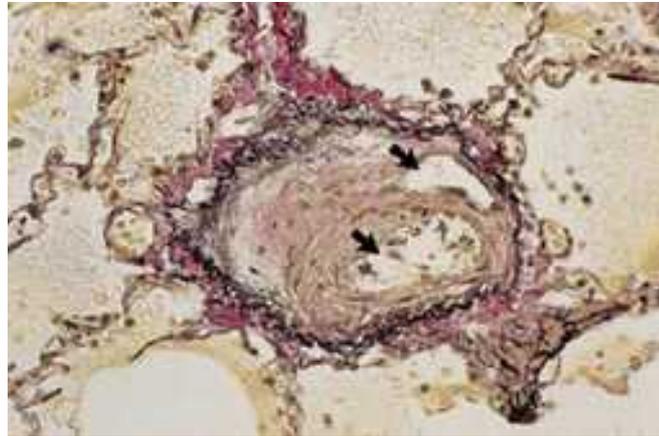
- Haematological disorders
- Systemic disorders : Sarcoidosis, HX
- Metabolic disorders : Thyroid...
- Others : Tumoral, fibrosing mediastinitis

Portopulmonary Hypertension – *Pathology*

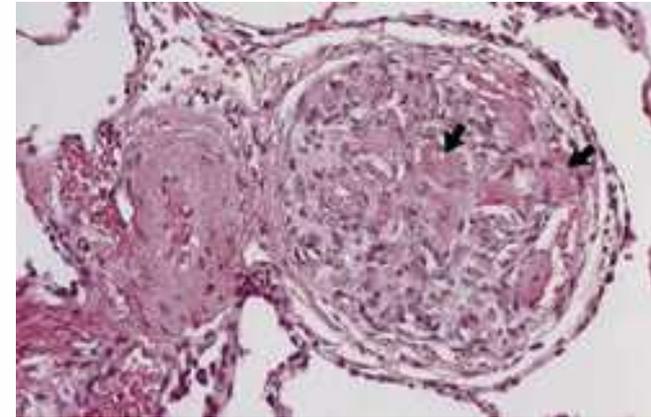
- Lésions similaires à l'HTAP idiopathique



Medial hypertrophy



Thrombotic lesion



Plexiform lesion

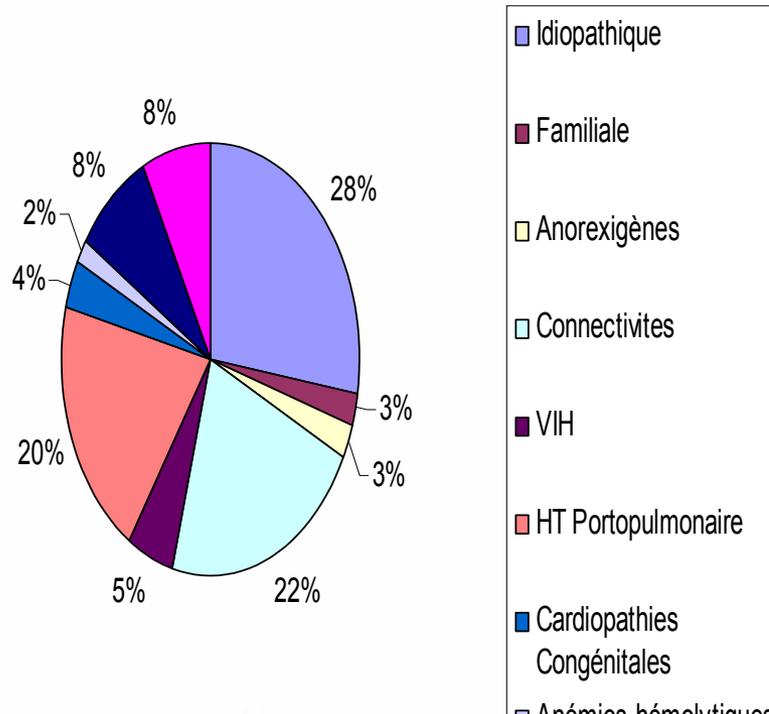
- Pas d'atteinte veinulaire ou hémangiomasose capillaire pulmonaire

1. **Patients avec cirrhose**
Étude autopsique retrospective (17 901 patients)1: 0.73%
2. **Patients avec hypertension portale**
Etude prospective hémodynamique de 507 patients consécutifs avec
HTP+/-cirrhose: 2%
3. **Candidats à la transplantation hépatique**
3 études hémodynamiques3-5: 3.5% to 6%

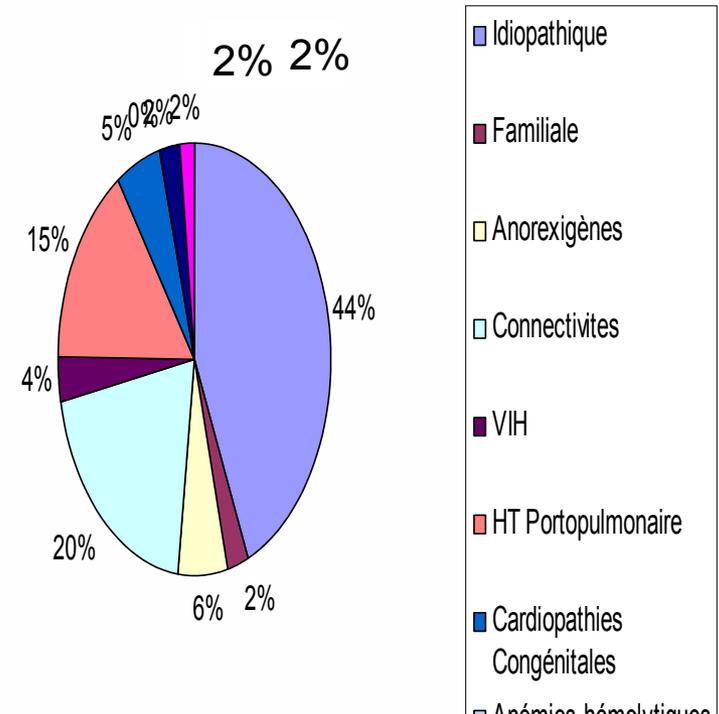
1. Mc Donnell *et al* - Am Rev Resp Dis - 1983

2. Hadengue *et al* - Gastroenterology - 1991

Centre de référence (n = 240)



Centres de compétence (n = 511)



- Idiopathic PAH
- Connective tissue disease
- Portal hypertension

Etiologies of portal hypertension

Cirrhosis

n=136

Child Pugh A, *n* = 61
Child Pugh B, *n* = 45
Child Pugh C, *n* = 13

Alcohol

n=76

Viral hepatitis

n=30

Cryptogenic

n=11

Auto-immune

n=8

Biliary cirrhosis

n=5

Hemochromatosis

n=3

Toxic

n=3

PoH without cirrhosis

n=18

Portal thrombosis

n=13

Budd Chiari

n=3

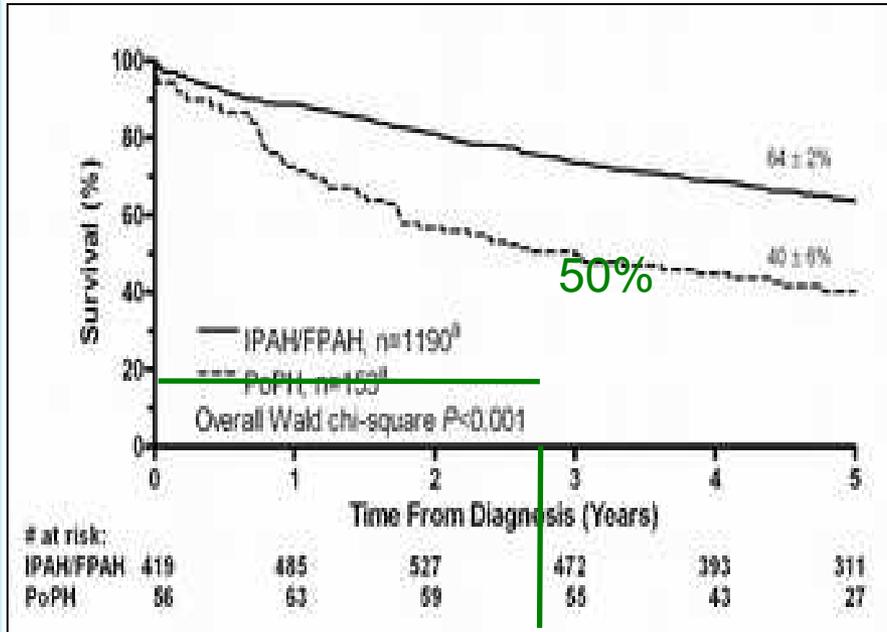
Schistosomiasis

n=2

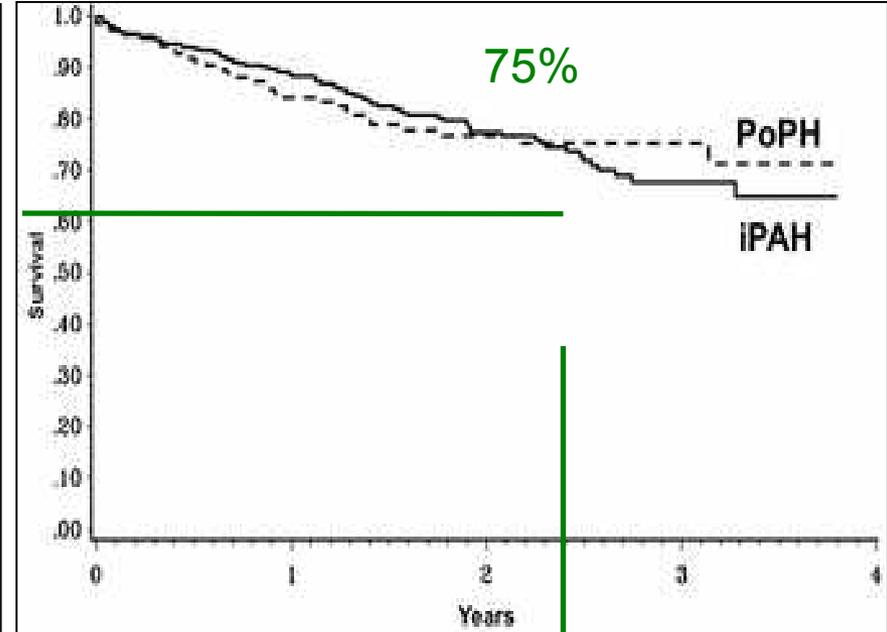
	iPAH	CTD	PoPH	CCD
n	289	158	147	35
Données cliniques				
Sex-Ratio F/M	0,97	4,10	0,56	1,69
Age, ans	59 ± 17	60 ± 14	53 ± 10	48 ± 17
NYHA III:IV, %	78	77	66	55
DM6', m	320 ± 126	294 ± 123	380 ± 104	379 ± 116
Données hémodynamiques				
POD, mmHg	8 ± 5	7 ± 5	8 ± 6	7 ± 5
PAPm, mmHg	49 ± 13	41 ± 9	47 ± 12	51 ± 16
PAPO, mmHg	9 ± 4	8 ± 4	9 ± 4	8 ± 4
Index cardiaque, L/min/m ²	2,4 ± 0,8	2,8 ± 0,9	3,0 ± 1,0	3,0 ± 1,0
RVP, dyn.sec.cm-5	831 ± 461	649 ± 379	611 ± 311	753 ± 370

Hypertension portopulmonaire - survie

US cohort1



French cohort2



Variables	Hazard Ratio	95% Confidence Interval	P-value
Absence of cirrhosis	0.20	0.07 – 0.59	0.003
Cirrhosis Child Pugh B	2.05	1.22 – 3.43	0.007
Cirrhosis Child Pugh C	2.42	1.26 – 4.65	0.008
Cardiac index	0.56	0.38 - 0.83	0.004

1. Traitements symptomatiques
2. Traitements spécifiques de l'HTAP
3. Place de la transplantation hépatique?

1. Traitements symptomatiques
2. Traitements spécifiques de l'HTAP
3. Place de la transplantation hépatique?

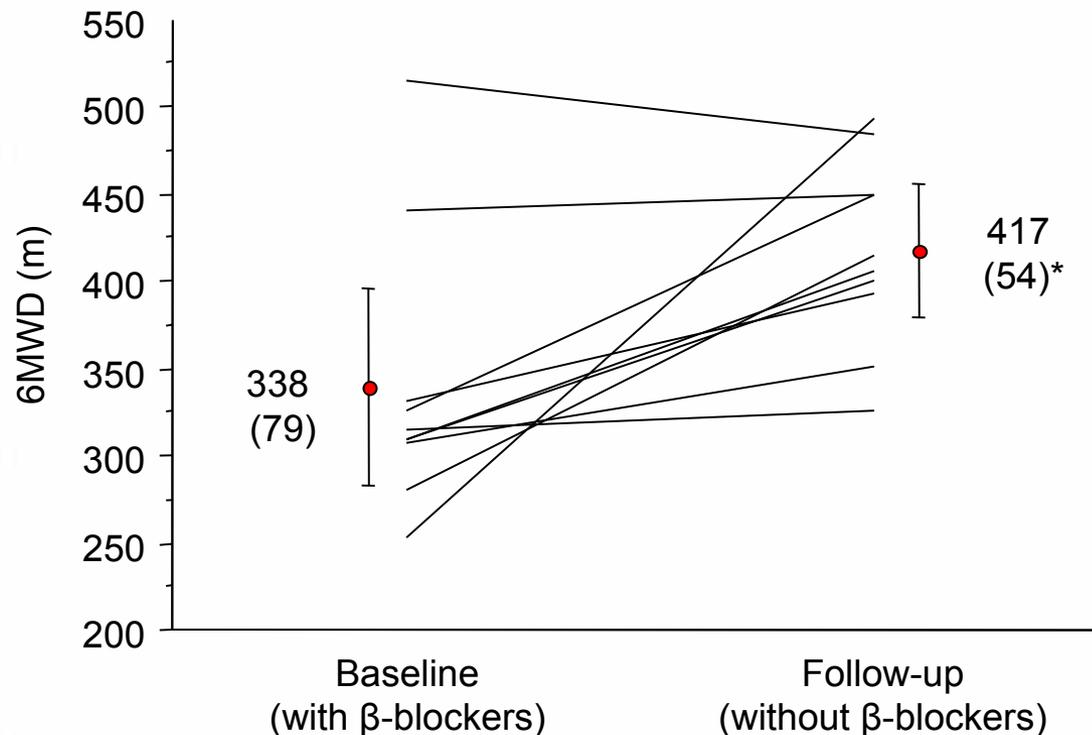
Traitements symptomatiques: considérations spécifiques

- **Thérapeutiques non spécifiques identiques à l'HTAPi**
 - Limitations à l'exercice, diurétiques, oxygène ...
- **Anticoagulation orale?**
 - Indication dans l'HTAPi
 - A éviter dans l'HTPoP: rapport bénéfice-risque en défaveur.
- **Les bêta-bloquants?**
 - Prévention rupture VO
 - Mais délétère dans l'HTPoP1
- **L'interféron?**
 - Traitement VHC
 - Mais probablement délétère dans l'HTPoP2

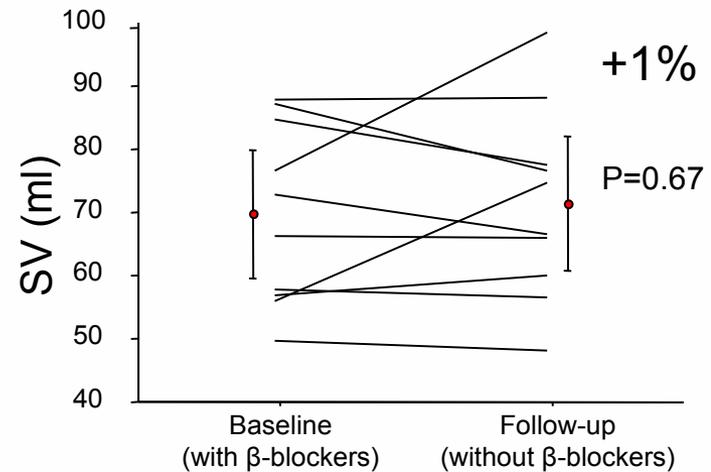
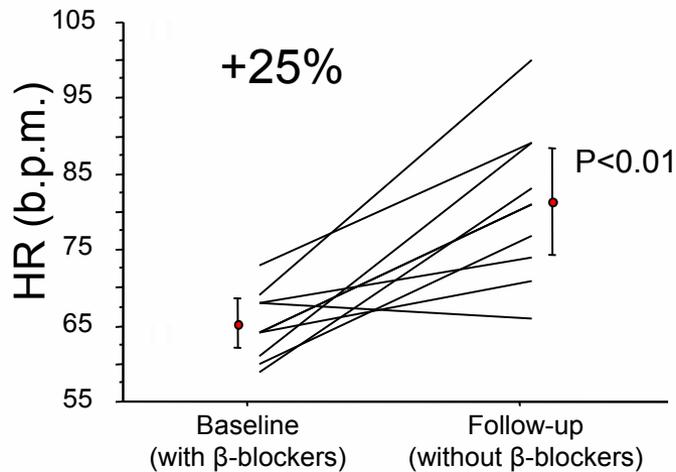
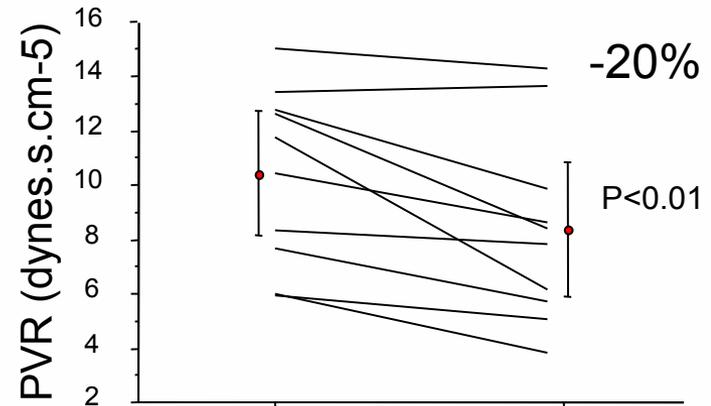
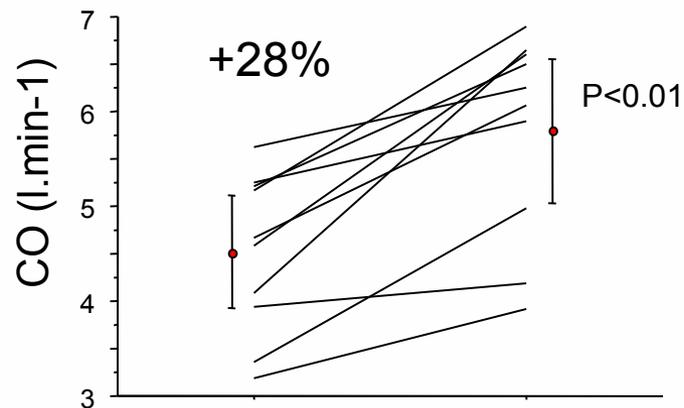
Deleterious Effects of β -Blockers on Exercise Capacity and Hemodynamics in Patients With Portopulmonary Hypertension

STEEVE PROVENCHER,* PHILIPPE HERVE,† XAVIER JAIS,* DIDIER LEBREC,§ MARC HUMBERT,* GERALD SIMONNEAU,* and OLIVIER SITBON*

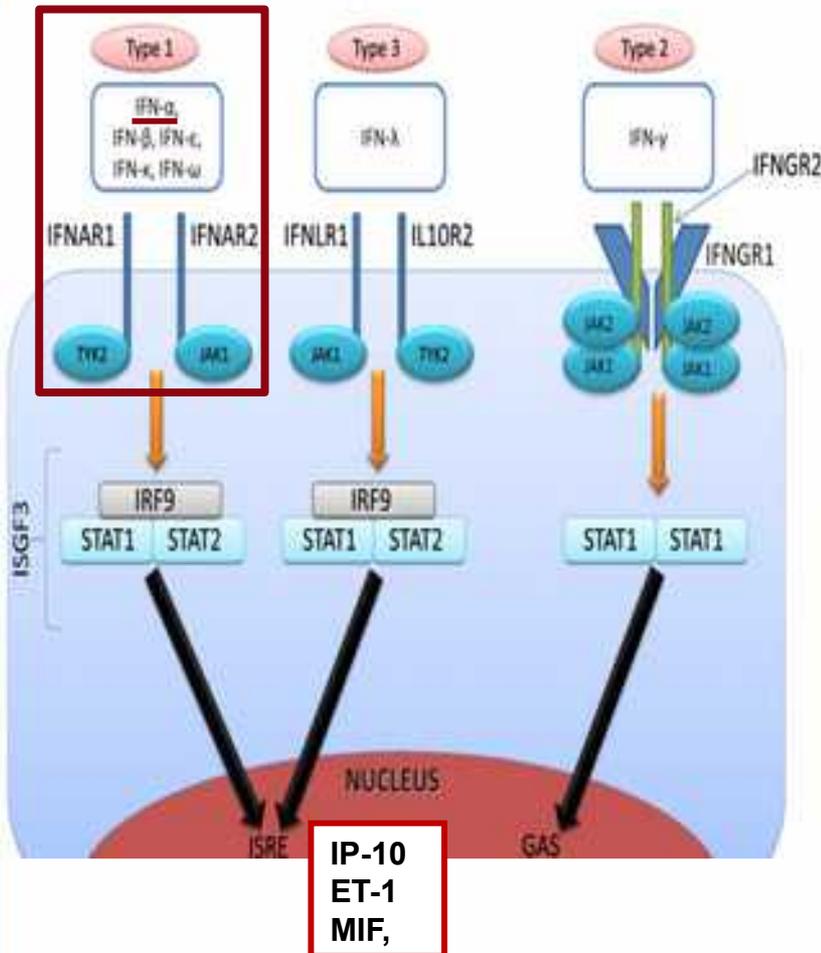
*Centre des Maladies Vasculaires Pulmonaires (UPRES EA 2705), Service de Pneumologie, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart; †Centre Chirurgical Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson; and §Laboratoire d'Hemodynamique Splanchnique et de Biologie Vasculaire, INSERM Unité 481, Hôpital Beaujon, Clichy, France



Effet délétère des bêta bloquants



HTAP associée à l'interféron



- 3 Classes d'interferons : Type I, Type II, Type III
- Activité anti-virale, anti-proliférative, anti cytotoxique et anti tumorale
- Interferon α et Interferon β activent le relargage d'ET-1 par les cellules vasculaires pulmonaires
- 11 cas d'HTAP chez des patients traités par interféron- α ** et interféron β *** ont été rapportés



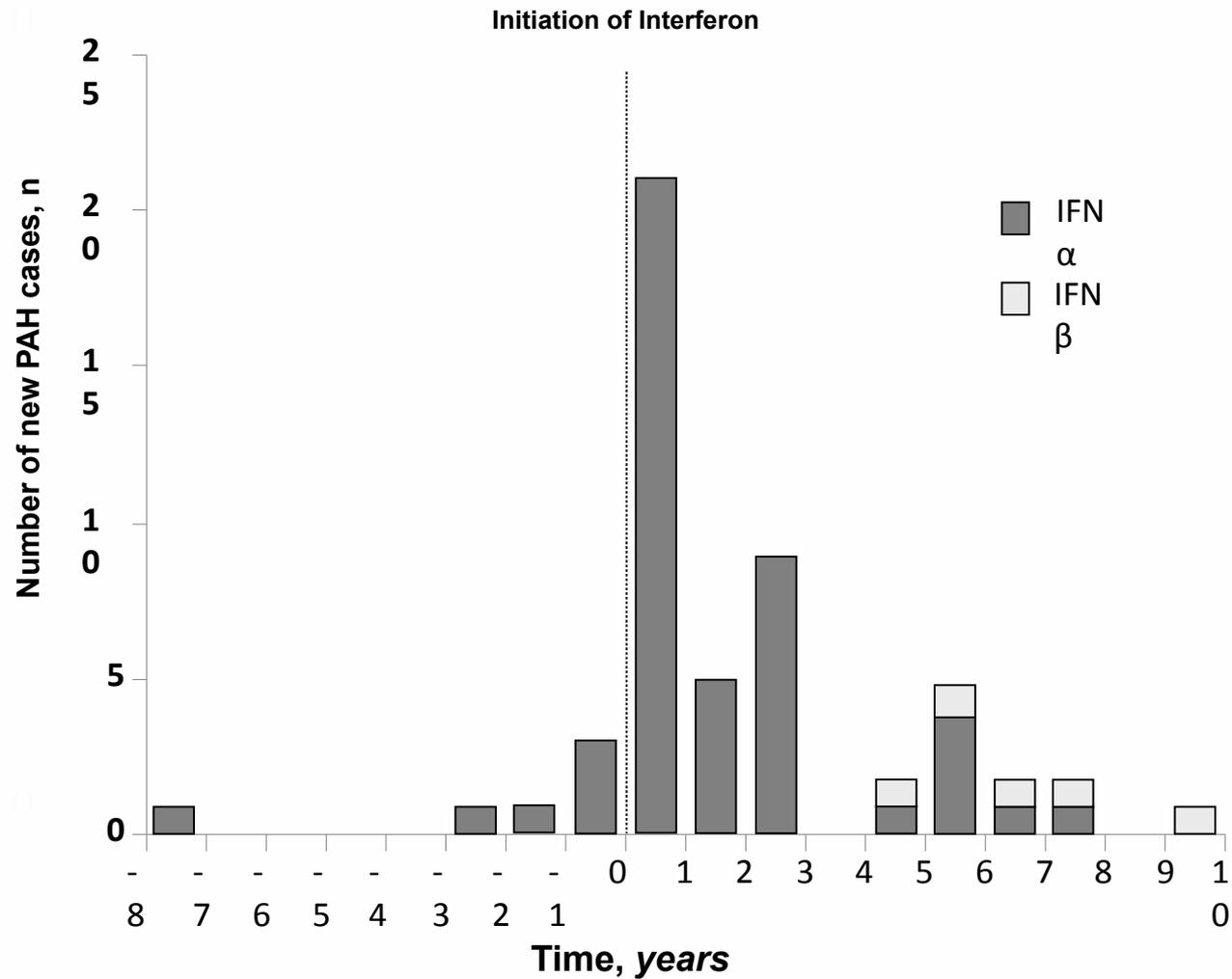
**ANTIVIRAL
ACTIVITY**

- Fruehauf, *Annals of hematology* 2001
- Al-Zahrani, *Leukemia & Lymphoma* 2003
- Anderson, *American journal of hematology* 2003
- Jochmann, *Cardiovascular ultrasound* 2005
- Ledinek, *Multiple sclerosis* 2009
- Al-Dhillon, *Digestive Diseases and Sciences* 2010
- Caravita, *Cardiology* 2011

- Analyse rétrospective des patients du centre de référence HTAP
- 53 patients avec ATCD d'exposition à l'IFN
- 48 patients exposés à l'interferon- α pour hépatite chronique. FdR associé chez la plupart (HTPo et/ou HIV)
- 5 patients exposés à l'interferon β pour SEP
- Délai entre début exposition interferon et diagnostic HTAP ~ 3 ans

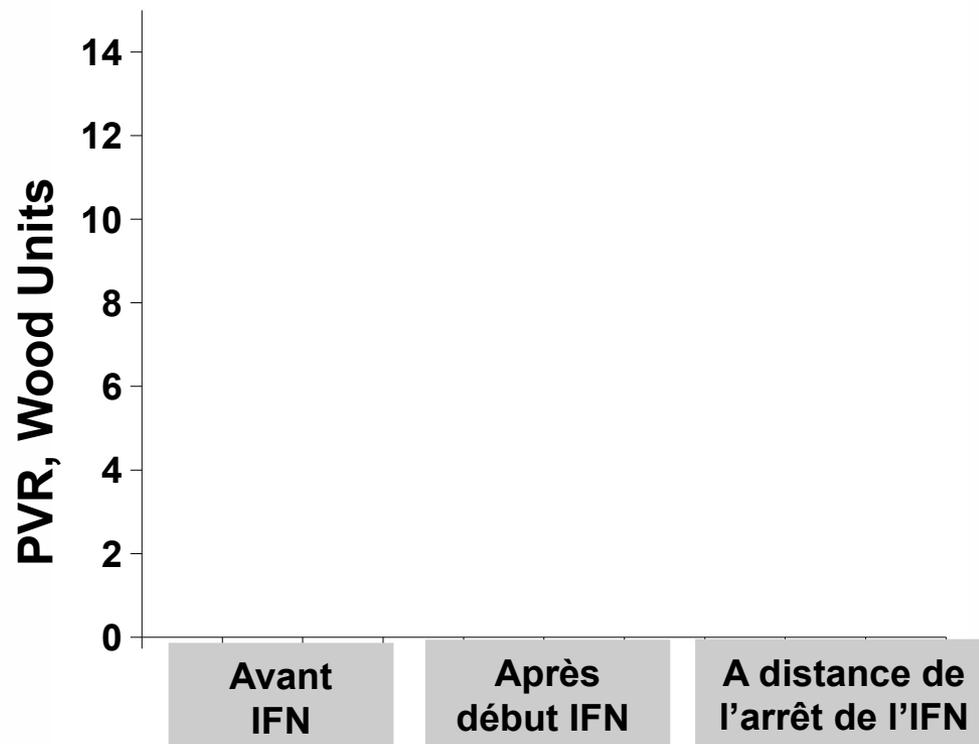
53 pts identifiés (1998 - 2012)	
Age, years	46 \pm 6
Sex ratio (M / F)	32 / 21
IFN indication	
HCV infection,	48
Multiple sclerosis,	5
NYHA I, II / III, IV %	29 / 71
6MWD, m	366 \pm 144
Hemodynamics	
Pcwp mmHg	8 \pm 4
Mean PAP mmHg	48 \pm 13
CO, l/min	5.7 \pm 1.8
PVR, Wood units	8.6 \pm 7.6

HTAP associée à l'interféron



- 16 patients exposés ou ré exposés à l'interféron après le diagnostic d'HTAP
 - Suivi disponible chez 12 d'entre eux

At diagnosis	n = 16
Age, years	45 ± 6
Sex ratio (M / F)	14 / 2
NYHA II / III	14 / 2
6MWD	443 ± 40
Hemodynamic	
RAP, mmHg	5 ± 3
Pcwp, mmHg	7 ± 3
Mean PAP, mmHg	42 ± 11
CO, l/min	6.5 ± 1.4
PVR, Wood units	6 ± 2.4



→ Etude cas-contrôle ?

1. Traitements symptomatiques
2. Traitements spécifiques de l'HTAP
3. Place de la transplantation hépatique?

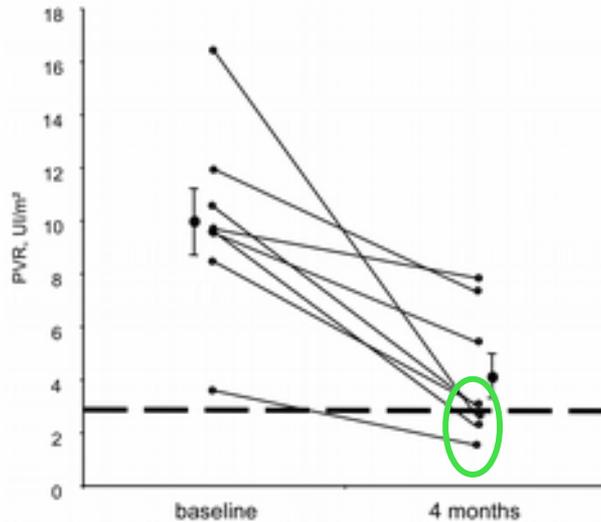
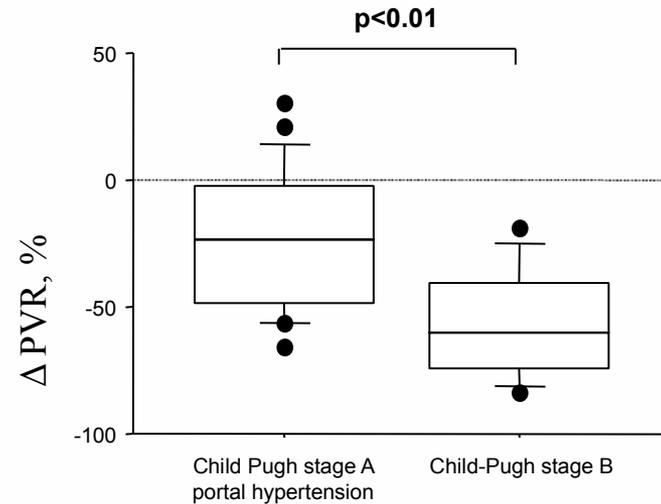
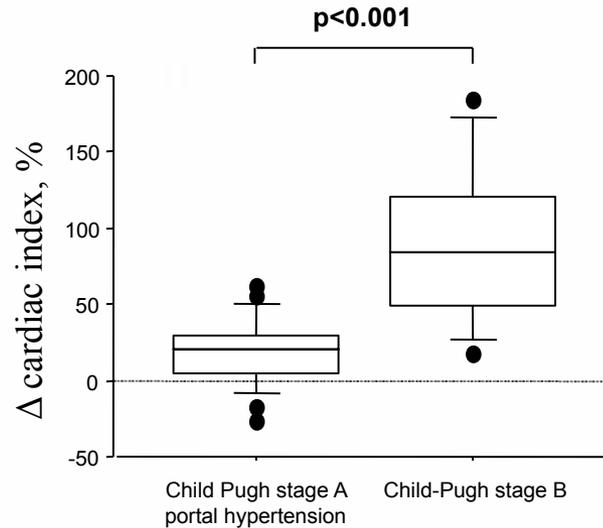
- Aucune étude prospective dans l'HTPoP
- Pas d'indication aux Ica (pas de répondeurs au NO parmi les HTPoP)
- L'Epoprostenol, le bosentan, l'ambrisentan, le sildenafil améliorent l'hémodynamique et/ou les capacités à l'exercice dans des études retrospectives de faible effectif
- Impact des traitements spécifiques sur la survie



Choix du traitement en fonction:

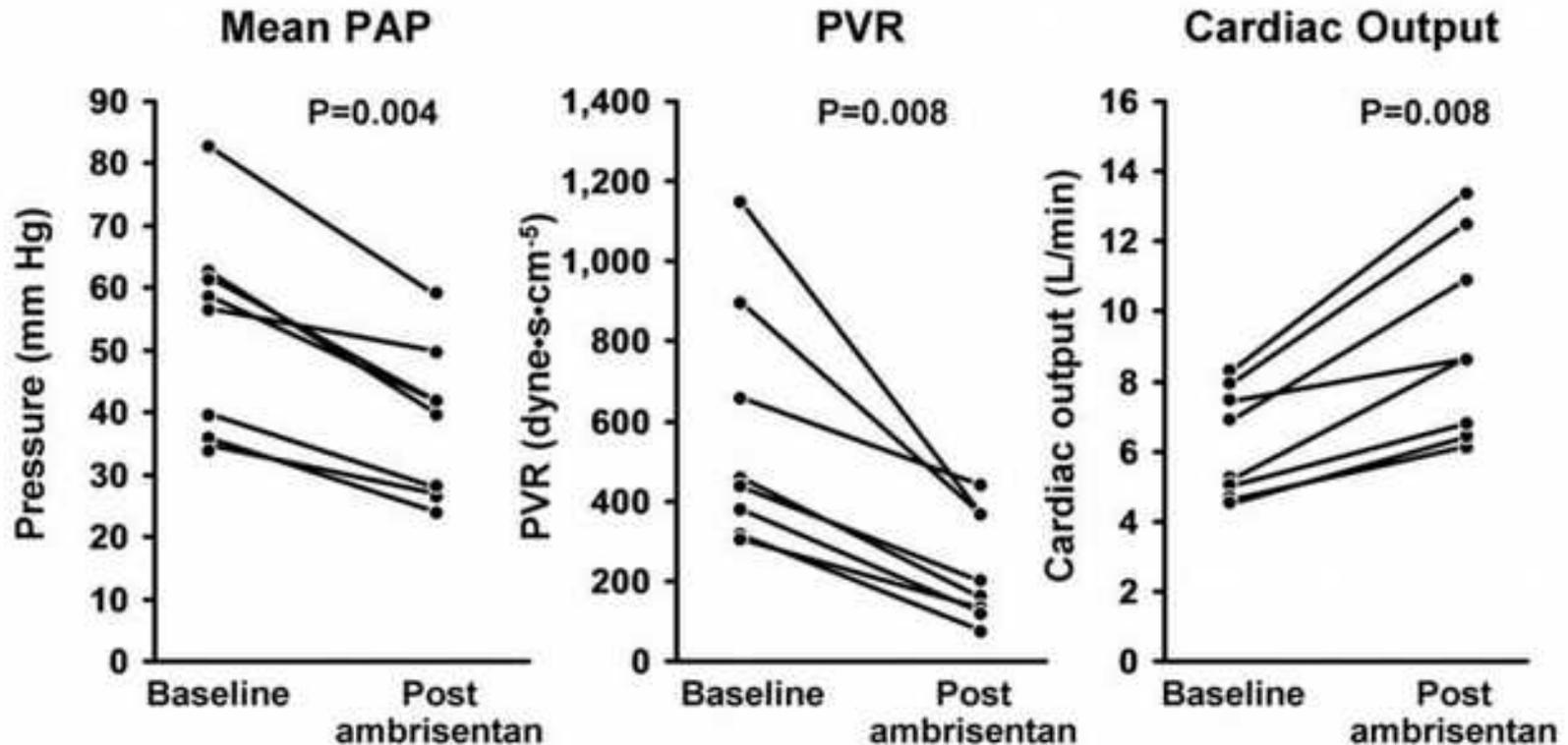
1. de la sévérité de l'HTAP
2. de la sévérité de l'atteinte hépatique sous-jacente
 - Cytolyse hépatique (ERA)
 - risque aggravation rétention hydrosodée.
 - risque aggravation de l'HTPortale?
3. d'un projet de transplantation hépatique

Bosentan in PoPH (Child A and B)



- Short-term hemodynamic response was significantly better in patients with CP stage B cirrhosis vs. those with CP stage A cirrhosis or with non cirrhotic portal hypertension
- A subset of patients with cirrhosis child Pugh stage B had a near-normalization in PVR after 4 months of bosentan treatment

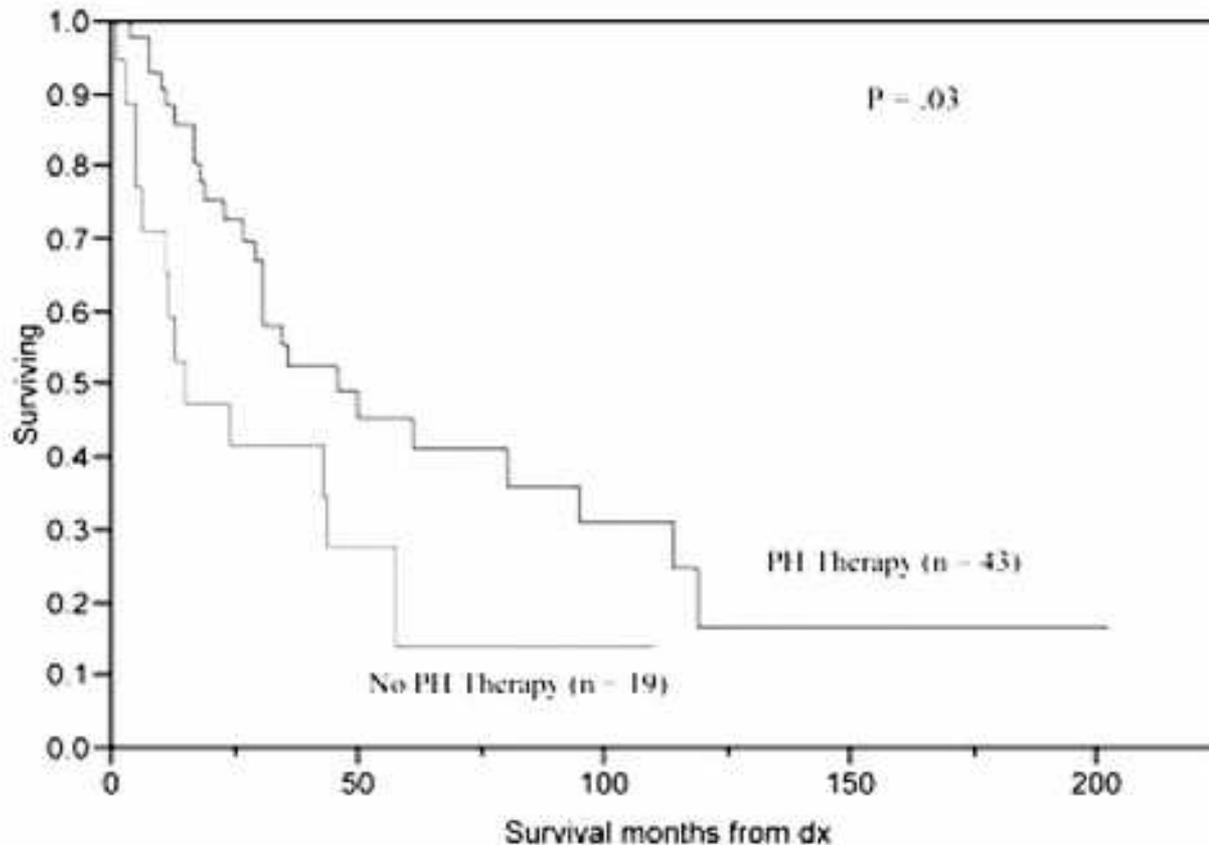
N= 13 (8 Child-Pugh A cirrhosis).
Median ambrisentan time 390 days
RHC data available in exposure 8 patients



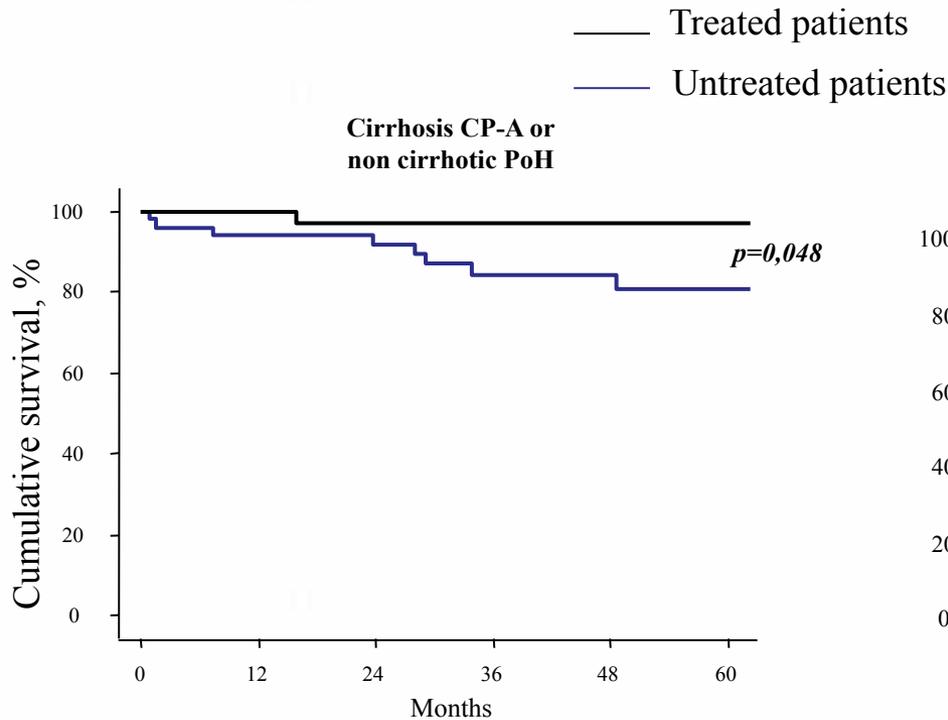
Median PVR from 445 (329-834) to 174 dyn.s/cm⁵ (121-361), p=0.008

Impact des traitements de l'HTAP sur la survie

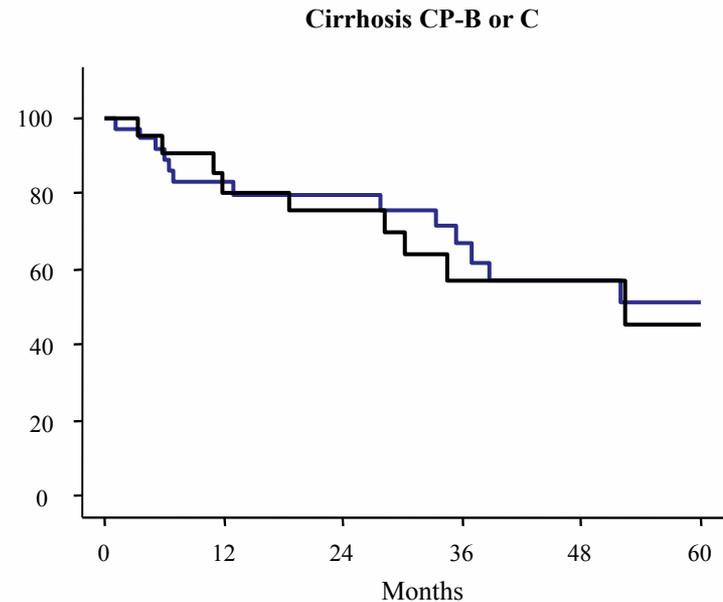
- Retrospective study: 62 patients without indication for OLT
 - 43 PAH specific therapies
 - 19 no PAH therapy
- No indication on the severity of liver disease



Impact des traitements de l'HTAP sur la survie



Subjects at risk, n	47	40	32	28	17	14
	55	51	45	31	26	17



Subjects at risk, n	18	16	14	7	5	1
	37	27	24	14	11	7

- PAH-specific therapy may impact survival of patients with mild cirrhosis or portal hypertension without cirrhosis

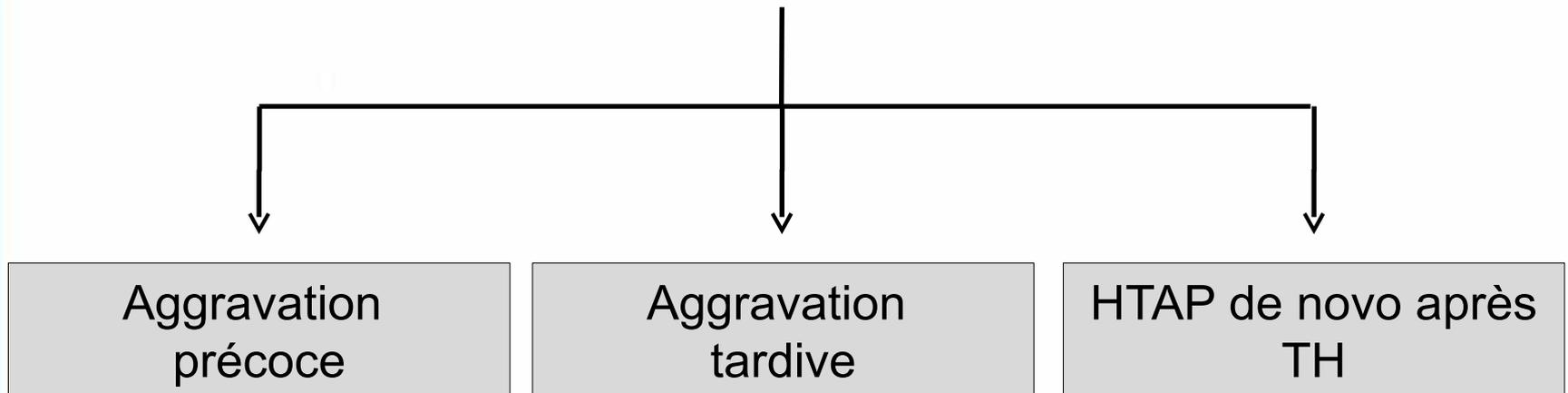
1. Traitements symptomatiques
2. Traitements spécifiques de l'HTAP
3. Place de la transplantation hépatique?

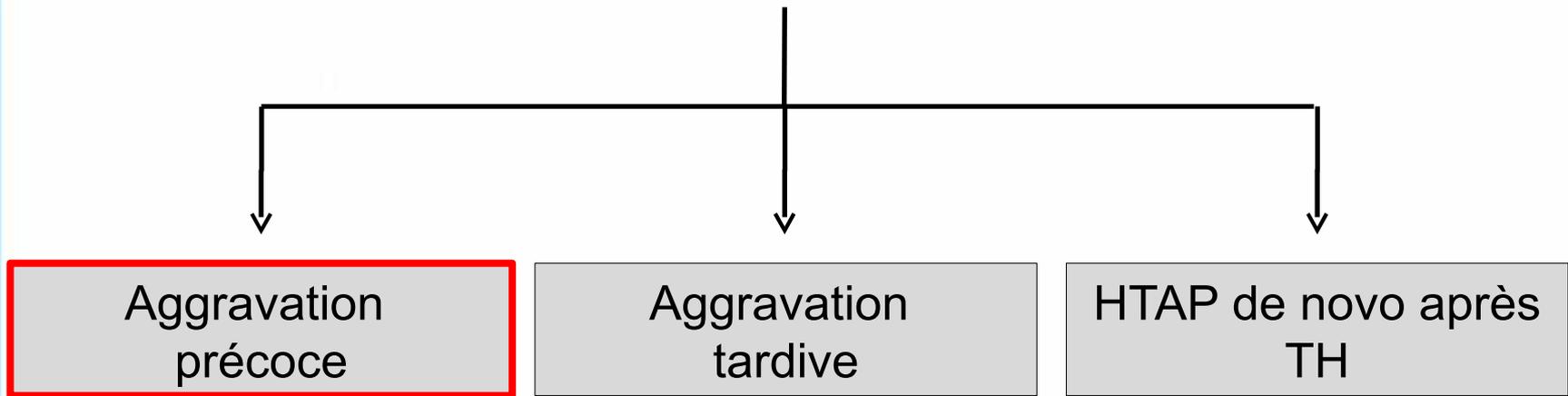
Risque opératoire et critères hémodynamiques

PAPm	Guidelines	Mortalité/HTAP
< 35 mmHg	Perform OLT	0%
35 – 50 mmHg	RVP < 250 dynes Perform OLT	0%
	RVP > 250 dynes Cancel OLT	50%
> 50 mmHg	Cancel OLT	100%

HTPoP peut être une CONTRE-INDICATION à la TH si hémodynamique sévère

Aggravation HTPoP après la TH





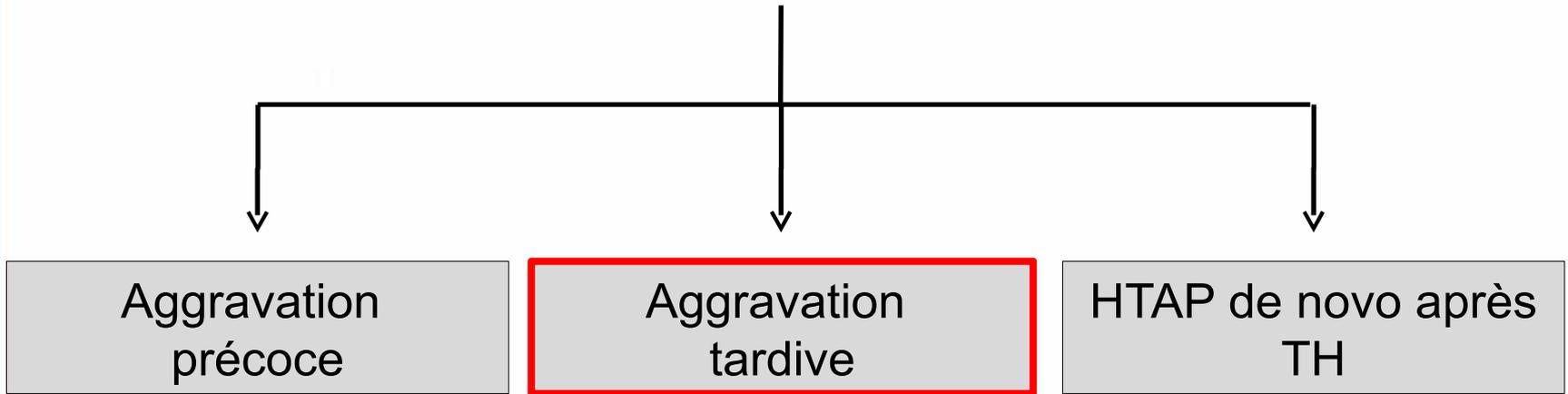
Hépatectomie

- ↘ précharge, ↘ PAPm, ↘ DC de 40 à 50%
- D'autant + que clampage VCI

Reperfusion: phase critique

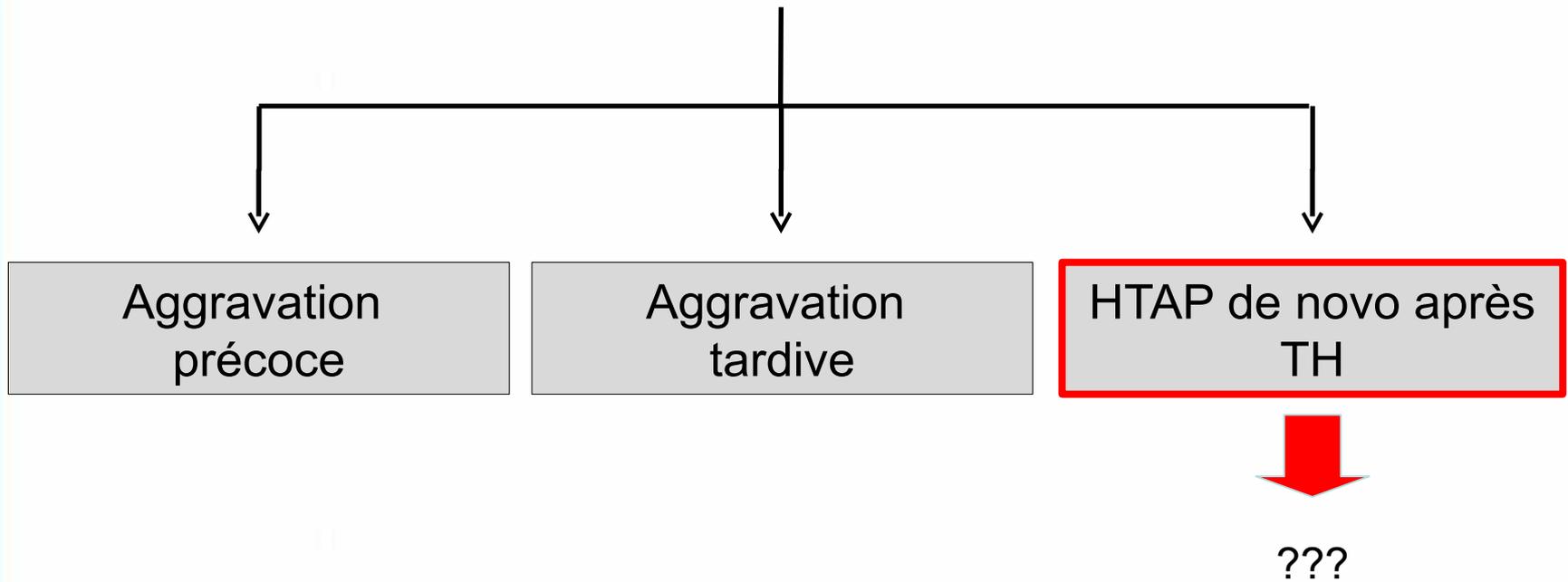
- Levée de l'obstruction sur flux porte : ↗ précharge, ↗ PAPm, ↗ DC imprévisible (de 5 à 300%)

Aggravation HTPoP après la TH



Jusqu'à 3 à 6 mois après la TH
Mécanismes physiopath??

Aggravation HTPoP après la TH



Risque opératoire et critères hémodynamiques

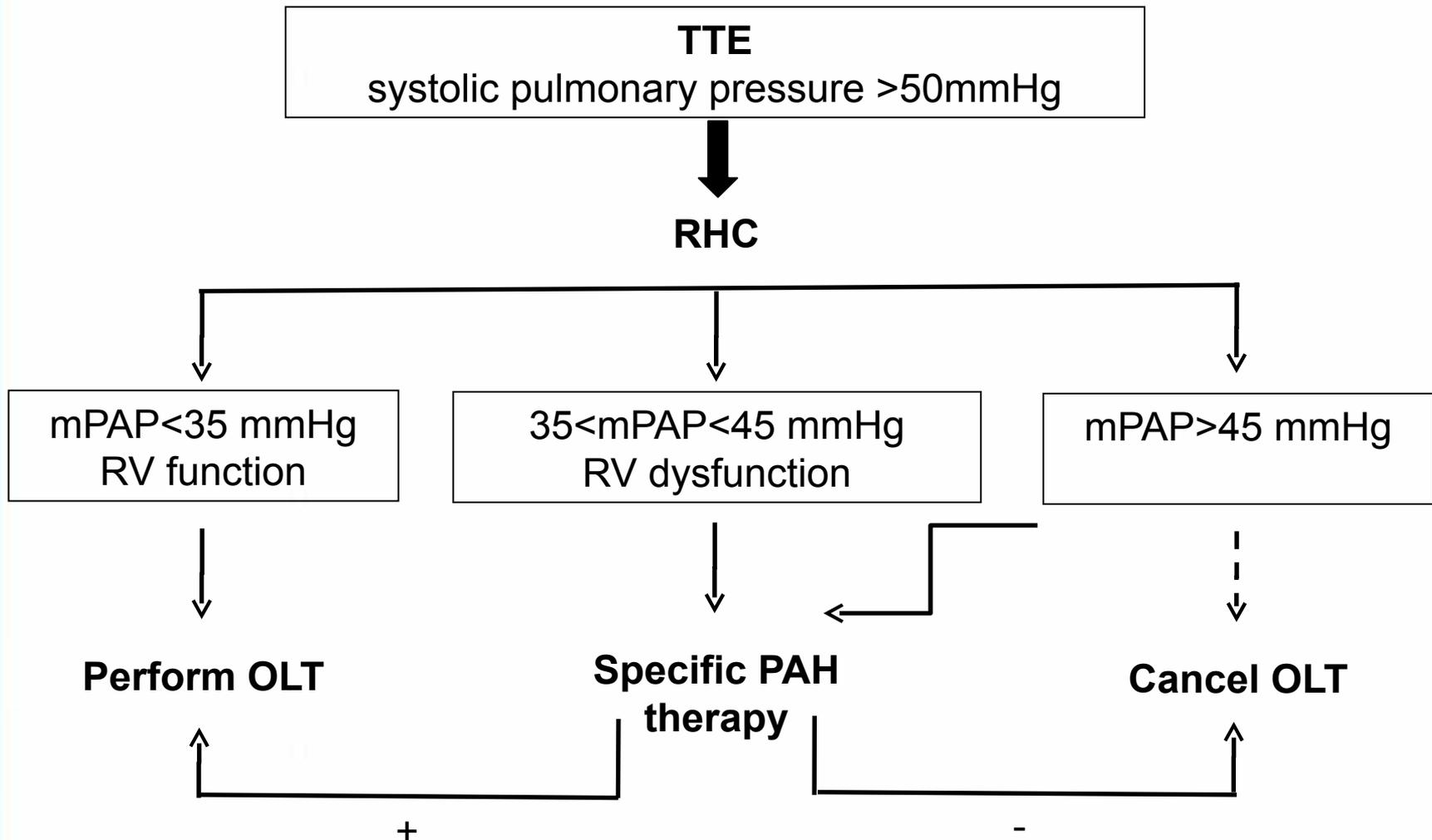
PAPm	Guidelines	Mortalité/HTAP
< 35 mmHg	Perform OLT	0%
35 – 50 mmHg	RVP < 250 dynes Perform OLT	0%
	RVP > 250 dynes Cancel OLT	50%
> 50 mmHg	Cancel OLT	100%

« BRIDGE-THÉRAPIE » :

Traitement spécifique HTAP : PG, ARE, IPDE5
Obtention des critères hémodynamiques
Permettre TH



task force ERS recommendations



Devenir des patients à l'ère des traitements spécifiques de l'HTAP?

Etude retrospective d'une cohorte de 47 patients pris en charge en préTH dans centre de référence + 4 centres de compétence

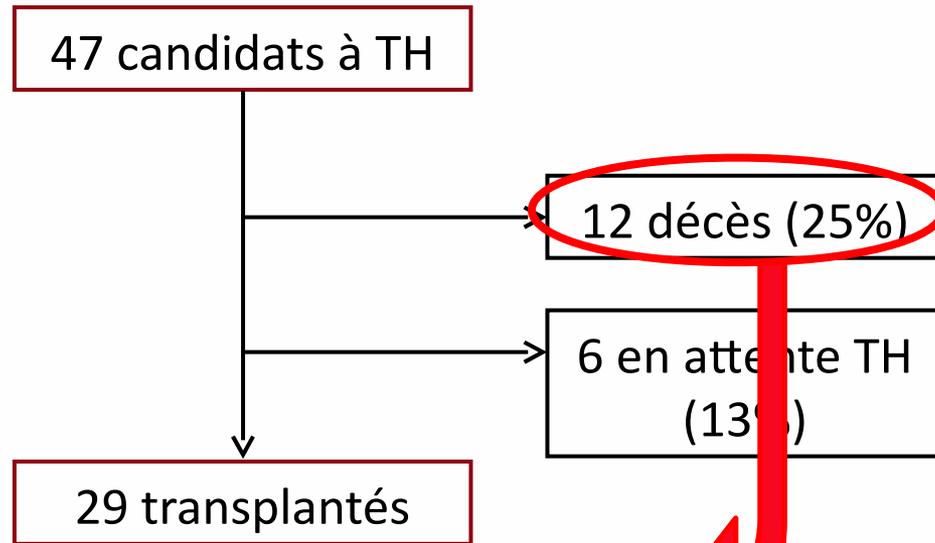
Patients	47
Age moyen (ans)	48 ± 8
Sex ratio (h/f)	30/17
NYHA I-II/III-IV	21/16
TM6 (mètres)	400 ± 61
Hémodynamique	
POD (mmHg)	7 ± 3
PAPO (mmHg)	10 ± 4
PAPm (mmHg)	41 ± 9
Qc (L/min)	6,8 ± 2,1
IC (L/min/m ²)	3,6 ± 1,0
RVP (UW)	5,2 ± 2,9

« Bridge-thérapie »	n
Tous	30
Epoprostenol (\pm tt PO)	19
ARE seul	2
IPDE5 seul	7
ARE+ IPDE5	2

	Avant	Après	<i>p</i>
POD, mmHg	6 \pm 3	5 \pm 4	NS
PAPO, mmHg	9 \pm 4	9 \pm 5	NS
PAPm, mmHg	44 \pm 9 \longrightarrow	34 \pm 7	< 0,0001
IC, L/min/m²	3,6 \pm 0,9	4,6 \pm 0,9	0,003
RVP, UW	5,9 \pm 3,2 \longrightarrow	3,1 \pm 1,3	< 0,0001

Une « Bridge-thérapie » efficace

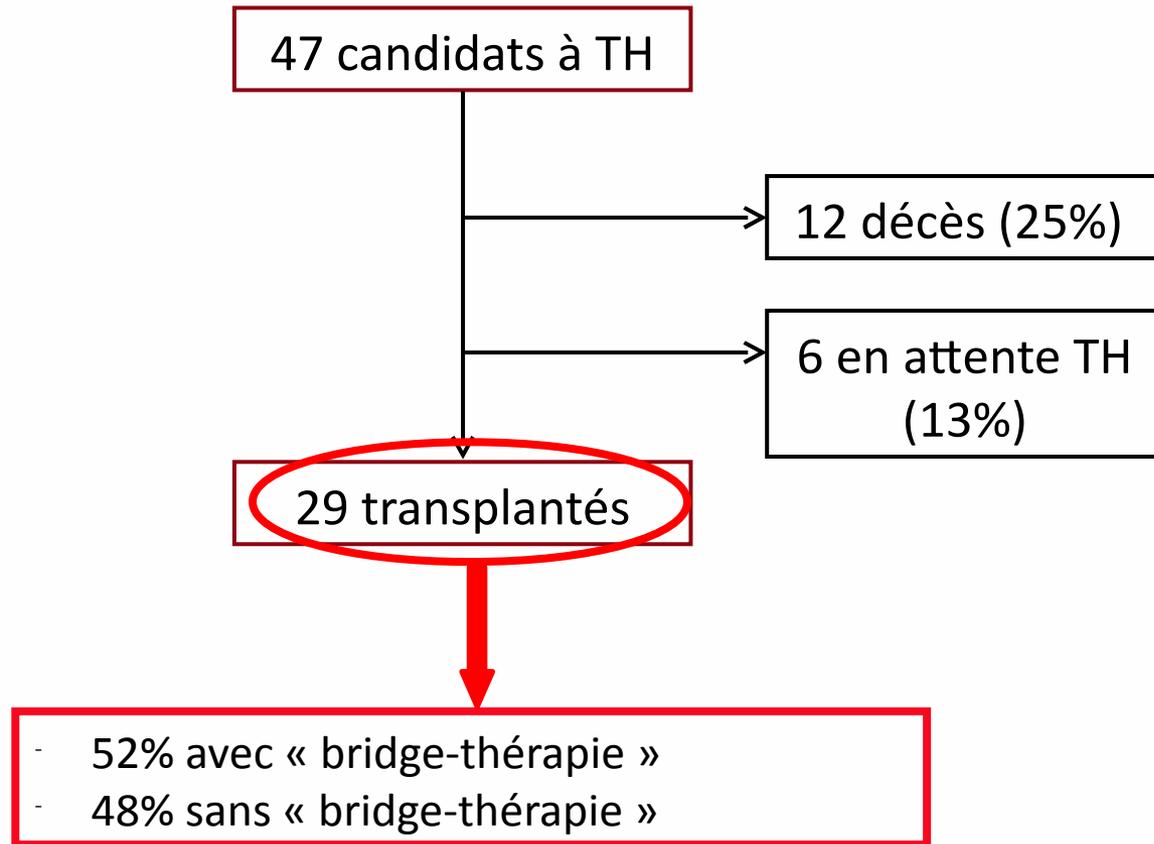
	1er bilan		Après prise en charge de l'HTPoP	
	n	%	n	%
< 35mmHg	11	23%	24	51%
35-50mmHg et RVP < 3UW	1	2%	5	11%
35-50mmHg et RVP > 3UW	30	64%	14	30%
> 50mmHg	5	11%	1	2%
Décédés avant réévaluation	-	-	1	2%
Non réévalués	-	-	2	4%

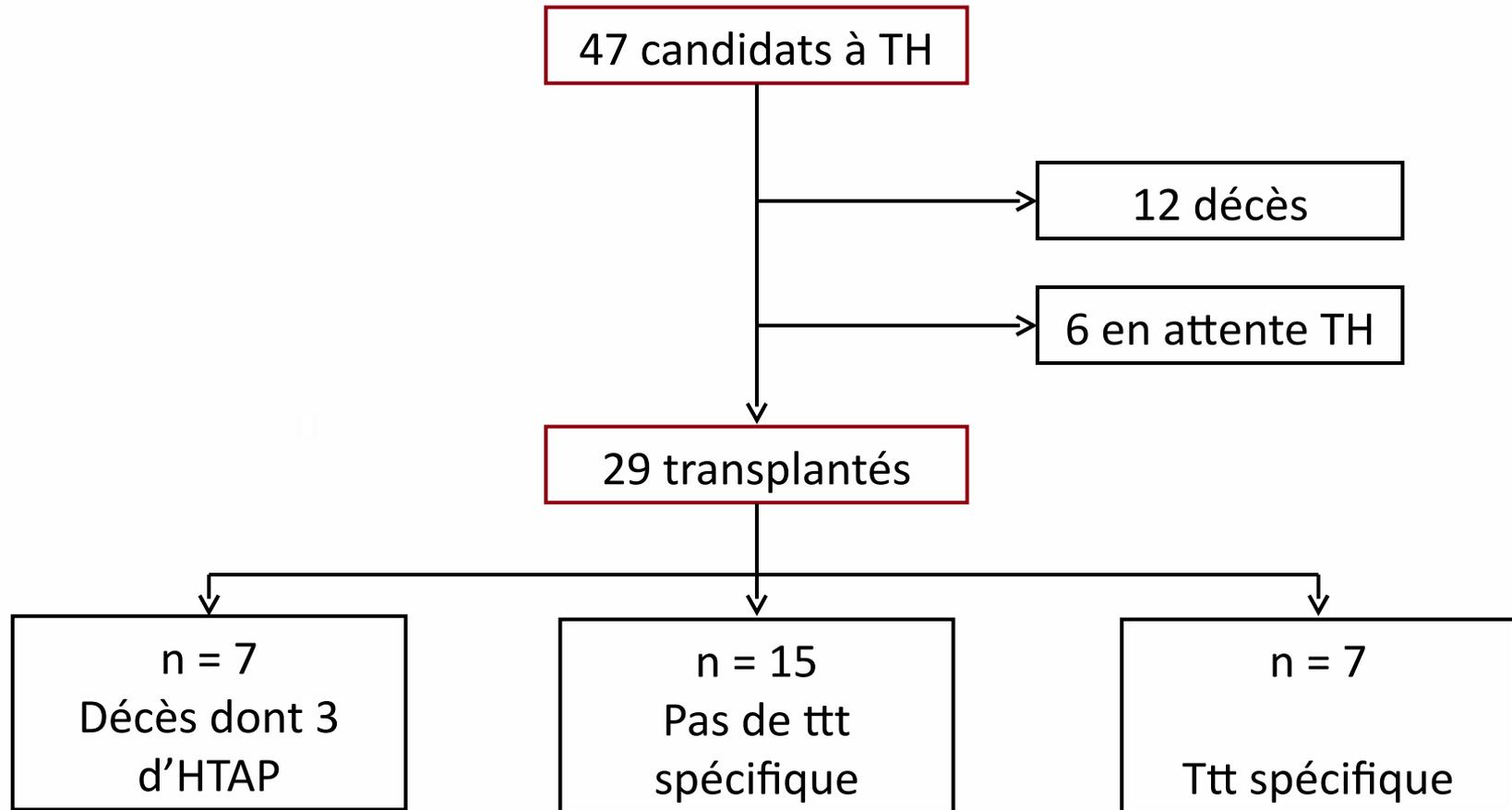


Causes de décès avant TH :

- Aggravation cirrhose : 9 (75%)
- HTAP : 2 (17%)
- Cause inconnue : 1 (8%)

« Bridge-thérapie » des transplantés





Médiane de suivi post-TH = 13,9 mois (IQR 25-75% : 1,4-60,8)

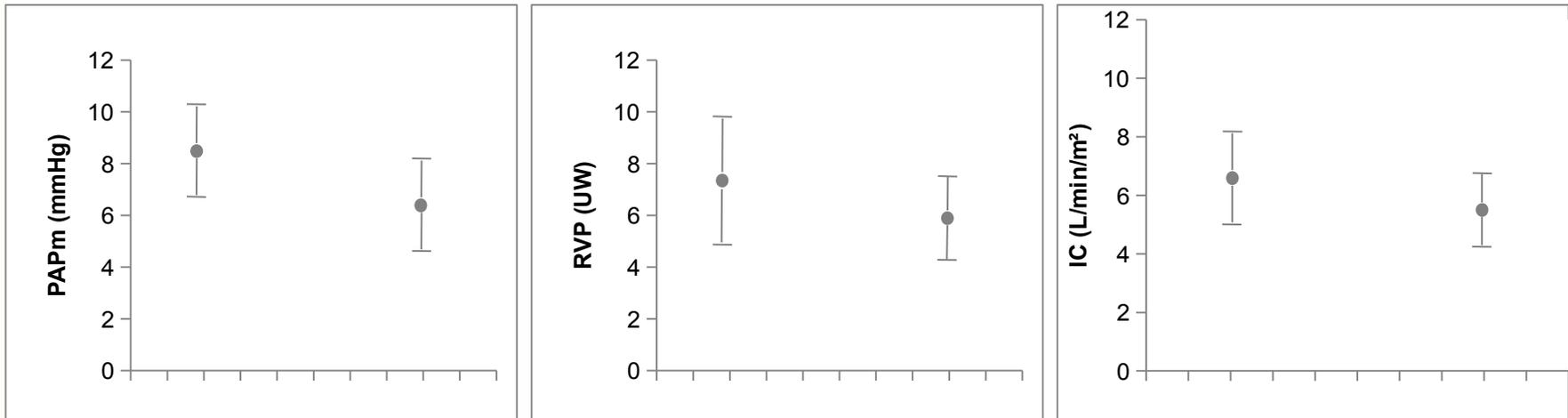
Cas d'aggravation après TH

Patient	Bilan avant TH		Bridge ttt	Critères ERS ?	Délai entre TH et aggravation	Evolution
	PAPm	RVP				
1	42	7,1	non	non	Post-op immédiat	Décès
2	30	1,5	Flolan	oui	Post-op immédiat	Décès
3	28	6	Flolan	oui	2 mois	Décès
4	37	5,8	non	non	Post-op immédiat	Intro Flolan
5	33	4	non	oui	4 mois	Intro Flolan



Evolution : Sevrage Flolan et relais PO (1 sevrage complet)

Evolution patients transplantés SANS « bridge-thérapie »



n = 14

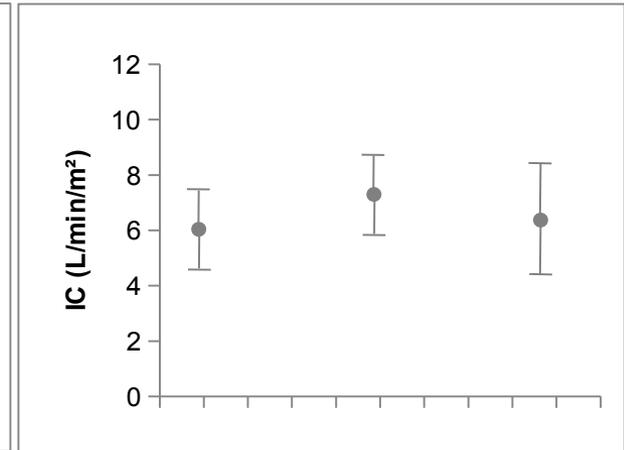
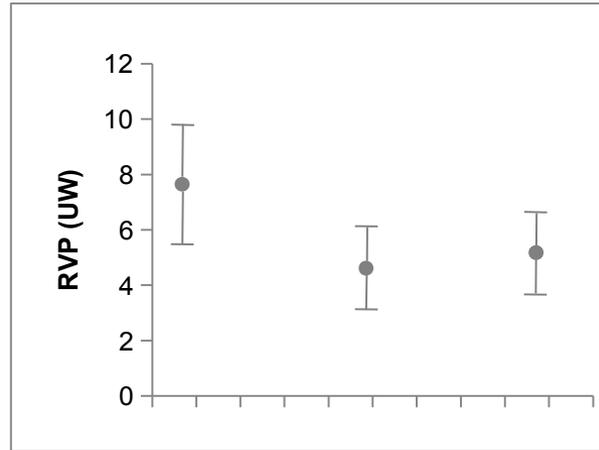
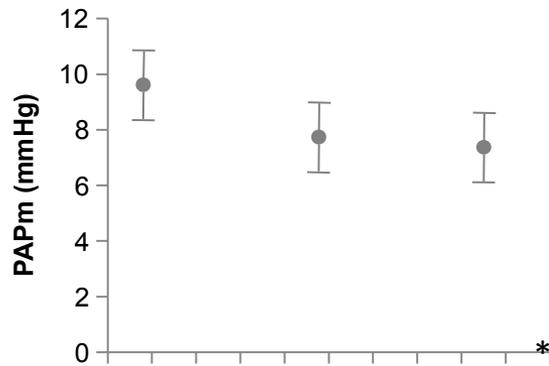
- 1 DCD d'HTAP
- 2 patients mis sous traitement spécifique (epoprostenol)

Amélioration/stabilisation/guérison chez les survivants



Durée médiane de suivi post-TH = 52,1 mois (IQR 25-75% 14,5-82)

Evolution patients transplantés AVEC « bridge-thérapie »



* Délai médian du dernier cathétérisme après TH = 8,3 mois (IQR 25-75% : 6,9-12,2)

n = 15

2 DCD d'HTAP

Sevrage Flolan chez TOUS les patients (n=10)

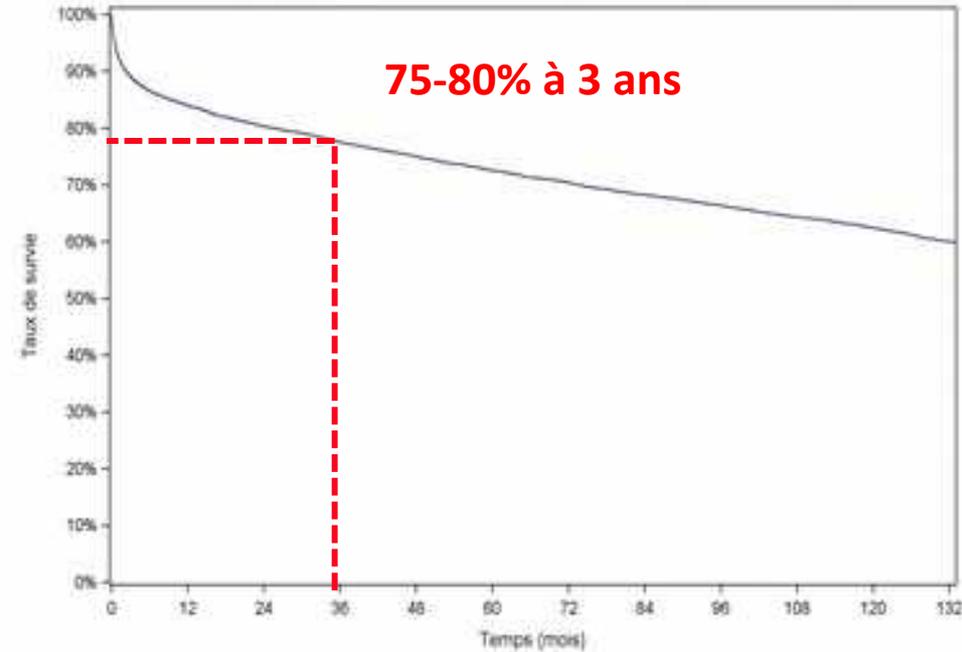
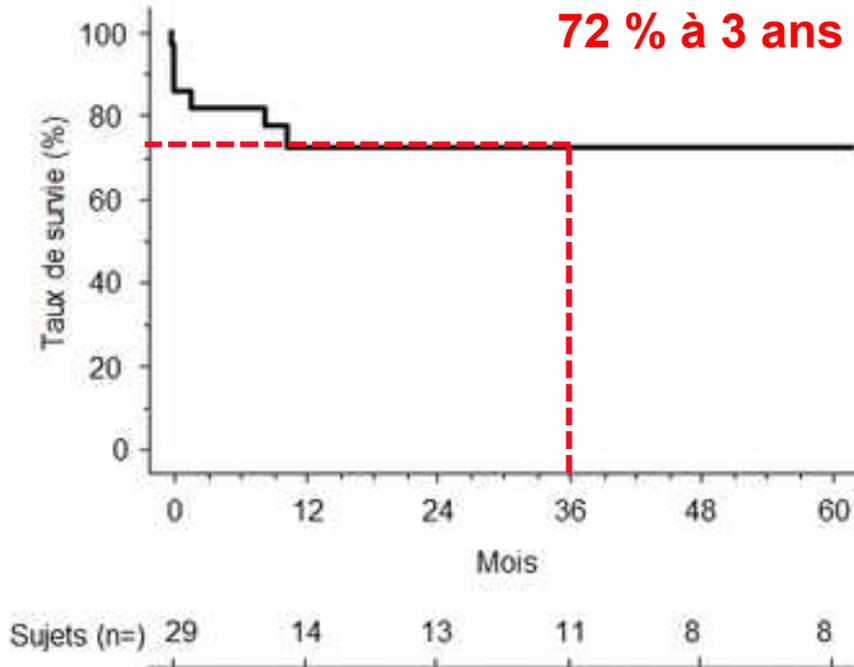
Poursuite ttt PO chez 6 patients

Sevrage complet chez 5 patients

Durée médiane de suivi post-TH = 8,5 mois (IQR 25-75% : 0,6-15,3)

Dans notre cohorte

En France



Source : Agence de Biomédecine

1. **Dépistage systématique de l'HTAP dans le cadre d'un bilan pré TH par ETT**

KT droit dans centre de compétence HTAP si:

- PAPs > 50 mmHg
- PAPs entre 35 et 50 mmHg + signes indirects d'HTAP

2. **Si HTPoP confirmée**

- Prise en charge indispensable par centre de compétence HTAP
- initiation traitements spécifiques si nécessaire et réévaluation
- Inscription sur liste de TH si critères hémodynamiques acceptables
- Demande à l'agence de biomedecine de points d'exception
- Réévaluation tous les 3 mois pendant la période d'attente

3. **Période per et post-opératoire immédiate**

- Choix du greffon++
- Bilan hémodynamique au BO
- Monitoring par Swann Ganz per et post-opératoire immédiat pour optimisation de la volémie et de la fonction VD

2. **Période postopératoire tardive**

- Pas d'allègement des traitements spécifiques de l'HTAP dans les 3 à 6 mois après TH
- Réévaluation à 3 et 6 mois.
- Allègement des traitements spécifiques après 6 mois en fonction de l'évolution

- L'HTPoP est une complication grave de la cirrhose avec un impact sur le pronostic fonctionnel et vital des patients
- 0,5 à 5% des patients cirrhotiques.
20% des patients du groupe 1
- Tolérance et efficacité des traitements spécifiques de l'HTAP mal évaluée. Etude prospectives nécessaires.
- Le choix du traitement spécifique de l'HTAP doit néanmoins tenir compte de la maladie hépatique sous jacente et de sa sévérité.
- L'HTPoP sévère peut être une contre indication à la transplantation hépatique : utilité de la « bridge therapy »
- Améliorer voire guérir l'HTPoP semble être un objectif réalisable en combinant traitements spécifiques de l'HTAP et TH chez des patients sélectionnés.