

Le diabète: un facteur pronostique chez les malades atteints de cirrhose

Laure Elkrief

Service d'hépatologie, Hôpital Beaujon

Plan

- Causes de diabète chez les malades atteints de cirrhose
- Diabète au cours de l'hépatite C
 - Progression de la fibrose
 - Survenue du carcinome hépato-cellulaire
 - Complications de la cirrhose

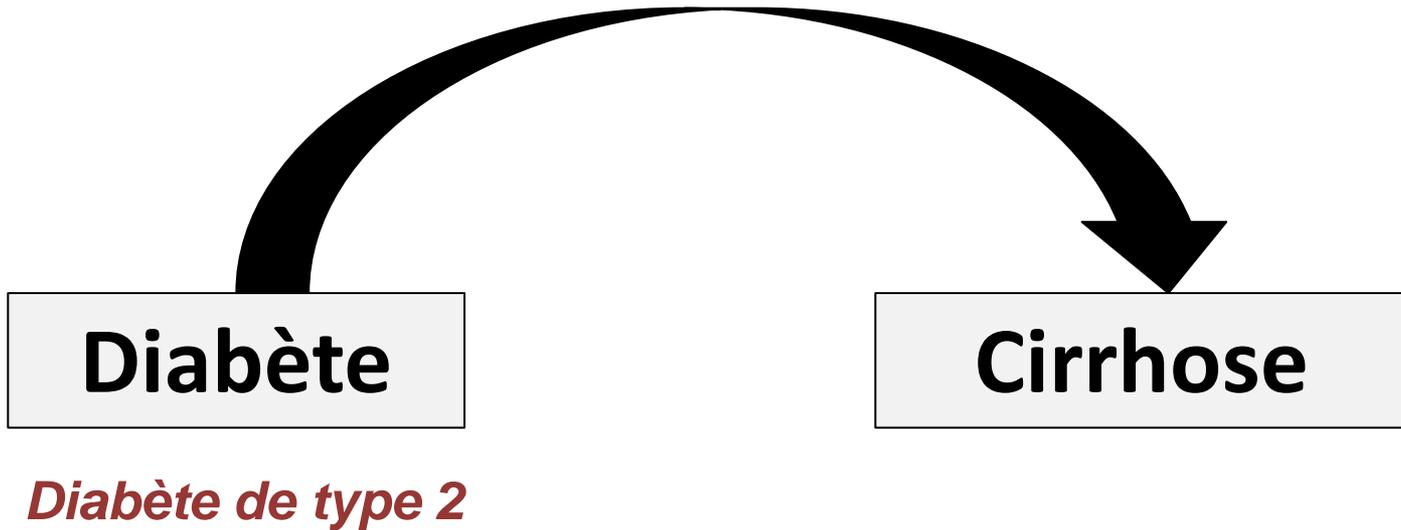
Plan

- **Causes de diabète chez les malades atteints de cirrhose**
- Diabète au cours de l'hépatite C
 - Progression de la fibrose
 - Survenue du carcinome hépato-cellulaire
 - Complications de la cirrhose

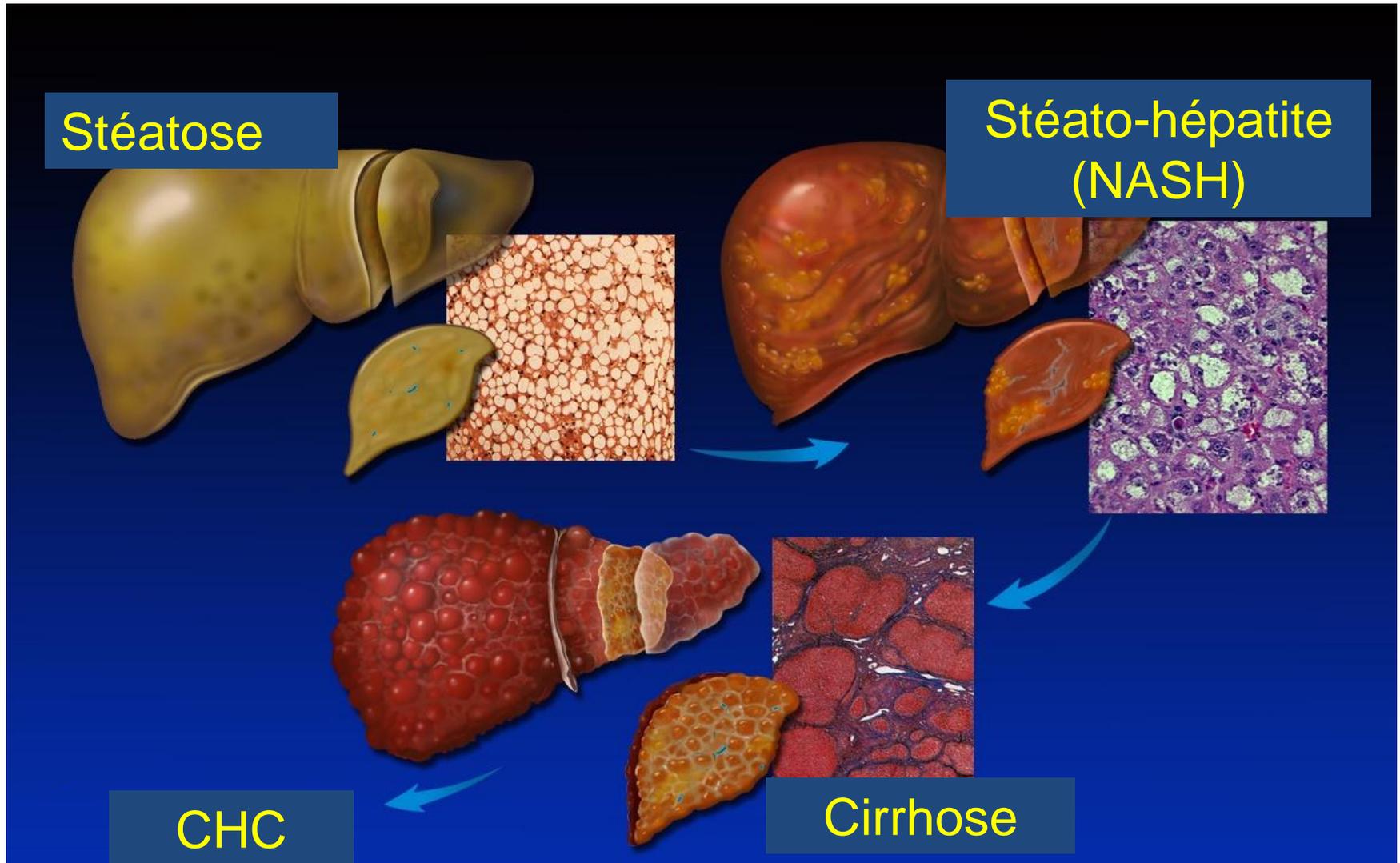
Epidémiologie

- 30 à 70% des cirrhotiques ont une intolérance au glucose
- 20% des malades atteints de cirrhose ont un diabète avéré
- 5 fois plus que dans la population générale
- Diabète de type 2 :
 - 4% de fibrose avancée (\geq F2, Fibrotest)

Physiopathologie

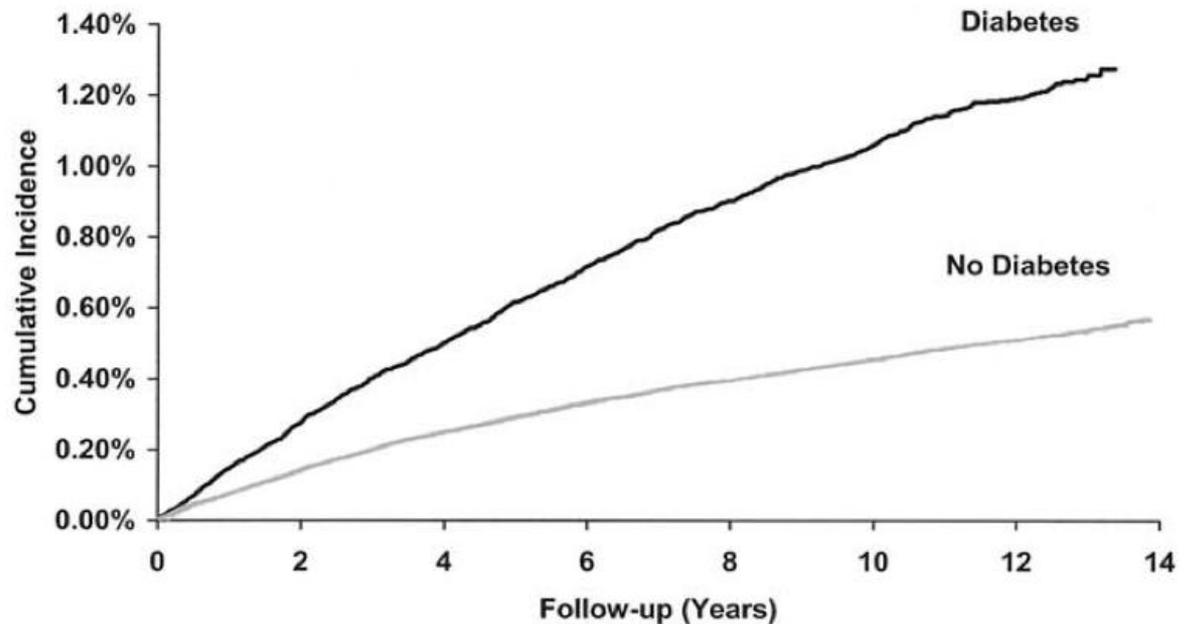


Syndrome métabolique



FDR de cirrhose au cours de la NAFLD

- Âge
- Obésité
- Diabète
- Inflammation



Angulo Hepatology 1999, Fracanzani Hepatology 2008,
Argo J Hepatol 2009, El Serag Gastroenterology 2004

Diabète de type 2 : causes de décès

- The Verona Diabetes Study
- 7000 diabétiques (type 2)

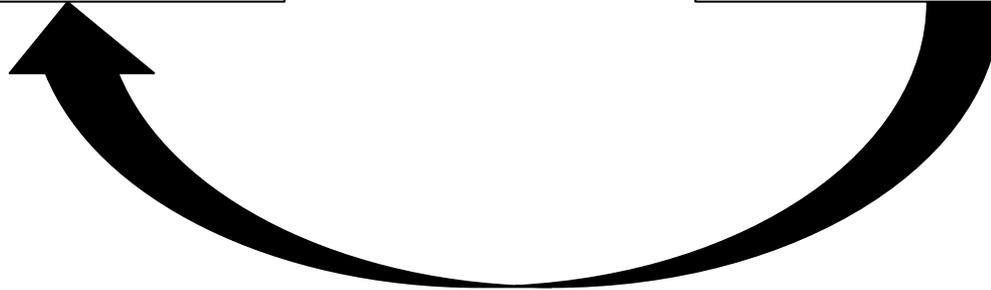
Cause de décès	Sur-risque de décès
Toute cause	1.42
Cardio-vasculaire	1.34
Cancer	1.05
Cirrhose	2.52
Db sous insuline	6.84

Physiopathologie

*Diabète
« hépatogène »*

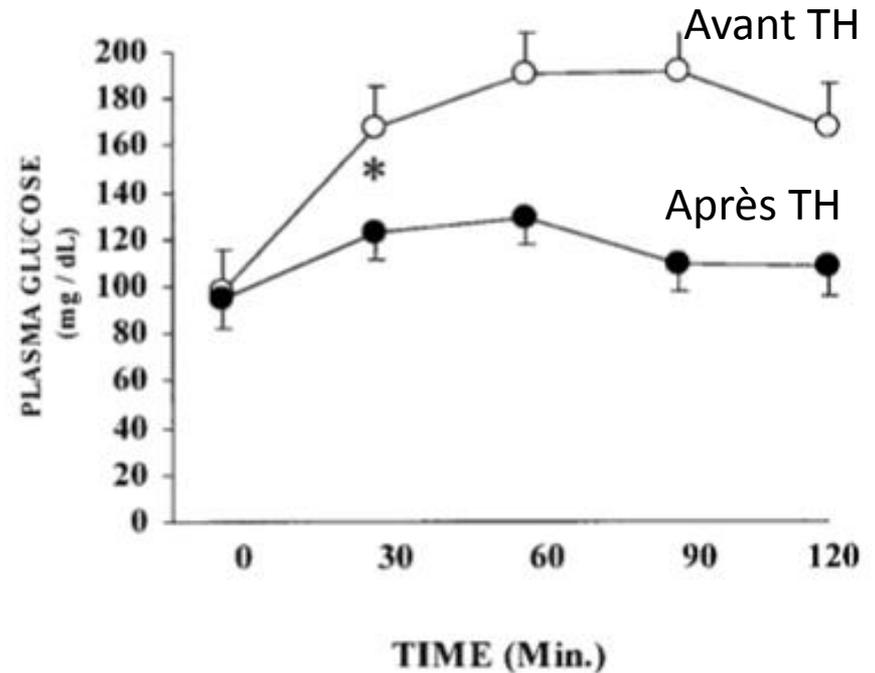
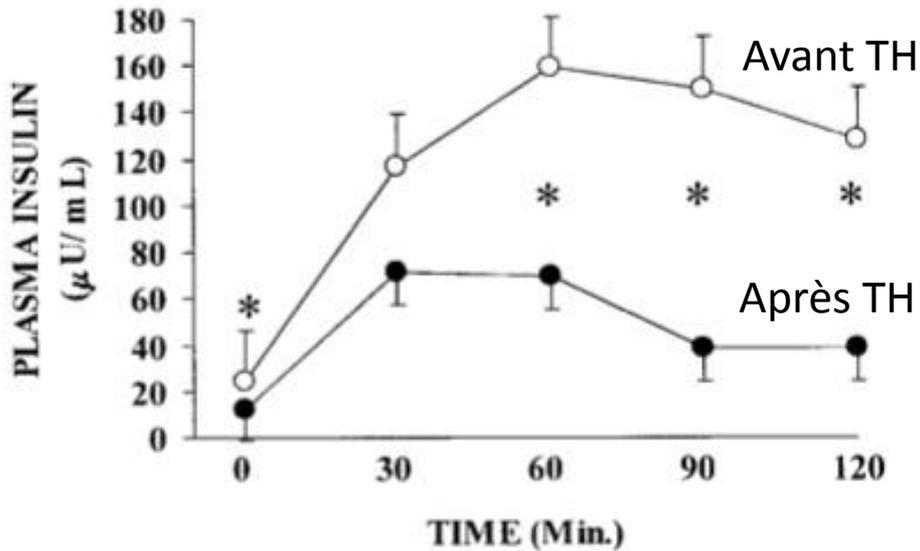
Diabète

Cirrhose



Diabète « hépatogène »

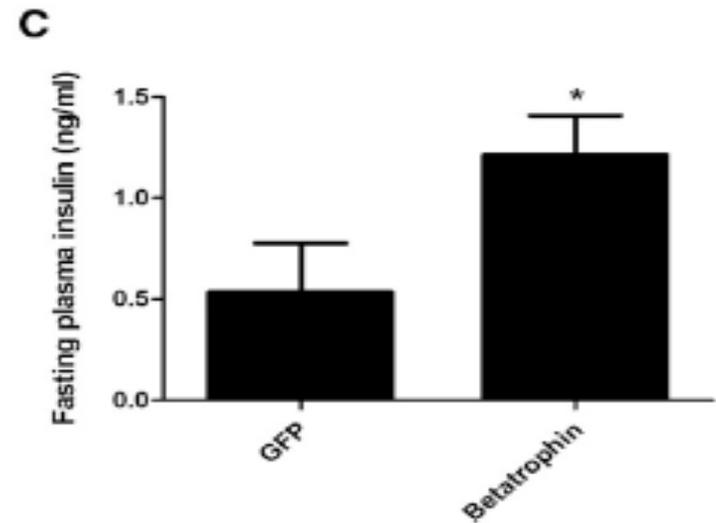
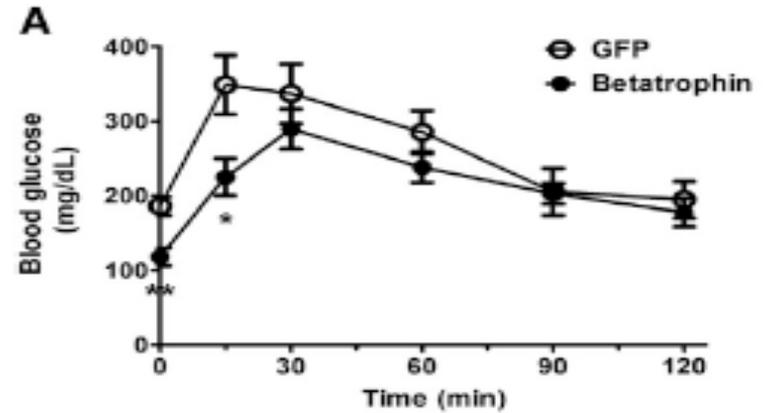
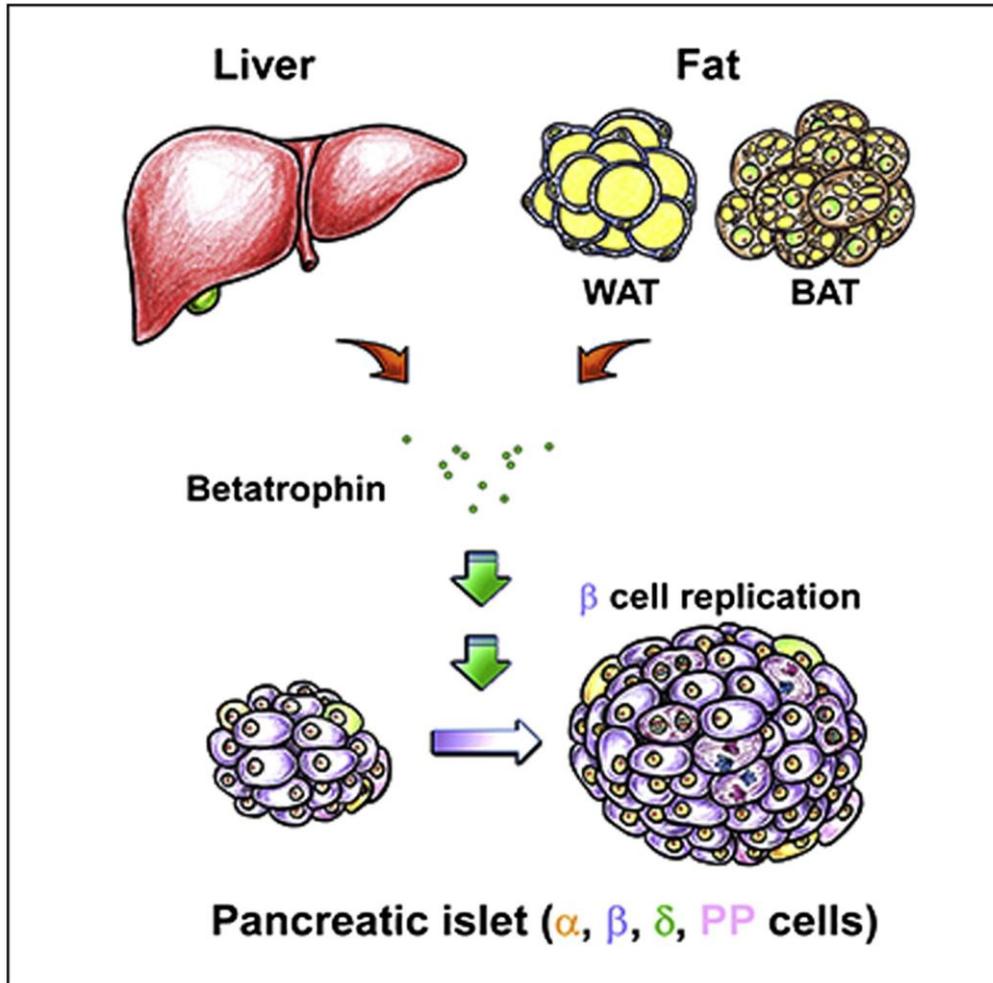
- La transplantation corrige l'hyperinsulinémie et le diabète



Diabète « hépatogène »

- **Cirrhose avancée**
- Insulino-résistance périphérique
- Baisse de la captation hépatique de l'insuline
 - Insuffisance hépatique
 - Shunts porto-systémiques
- Altération de la sécrétion de d'insuline (cellules béta pancréatiques)

Betatrophin



Peripheral Insulin Resistance
Impaired liver function
Metabolic syndrome
HCV infection

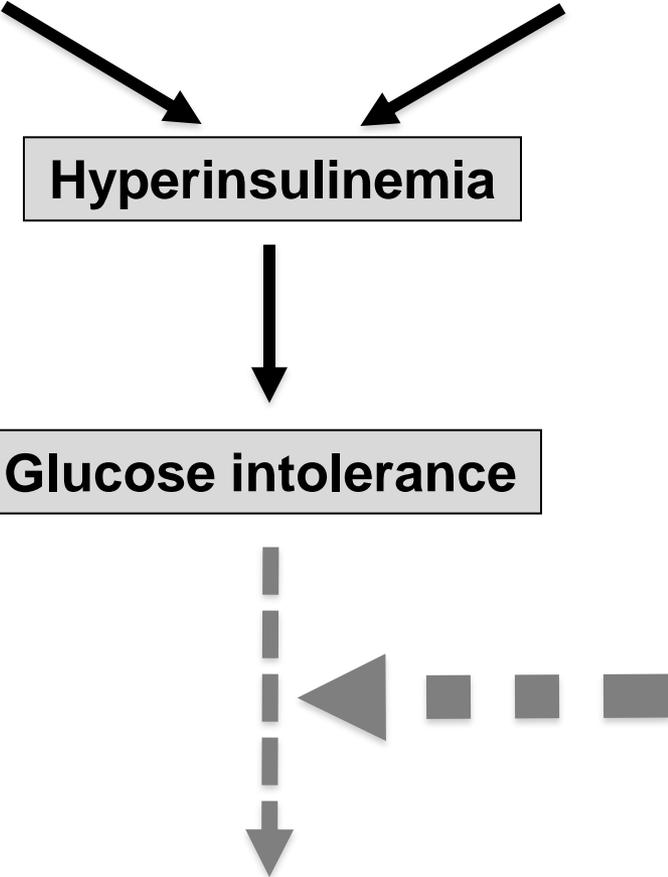
Reduced insulin clearance by the liver
Porto-systemic shunts

Hyperinsulinemia

Glucose intolerance

Pancreatic beta-cell dysfunction
- **Pancreatic lesions (alcohol)**
- *Decreased expression of betatrophin by the liver?*

Overt Diabetes



Cause de diabète chez les malades atteints de cirrhose

Cirrhose compensée

- Diabète de type 2
- Hépatite C
- (Diabète type 1)

Cirrhose avancée

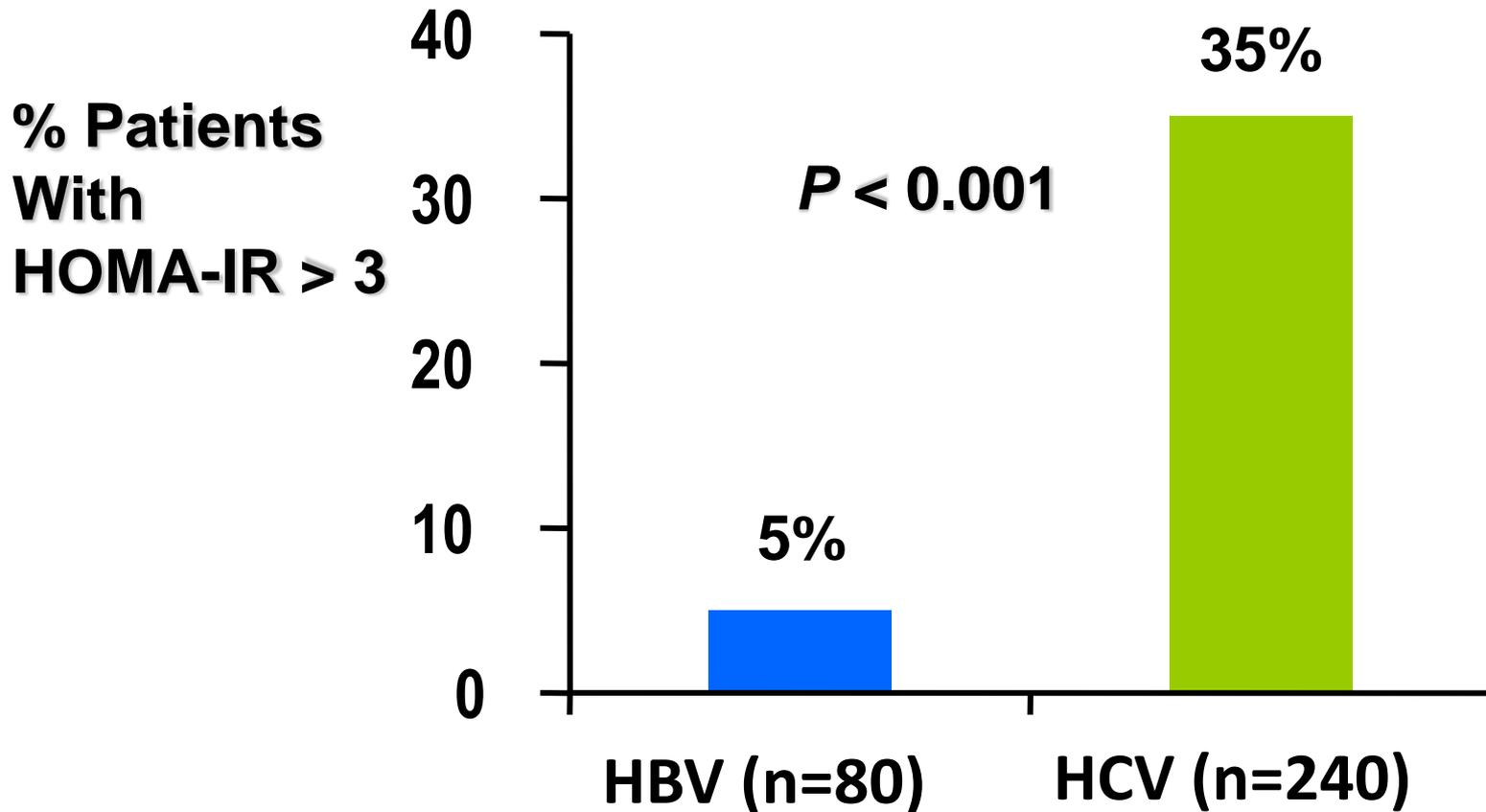
- Diabète de type 2 +++
- Hépatite C
- Diabète type 1
- Diabète « hépatogène »**

Plan

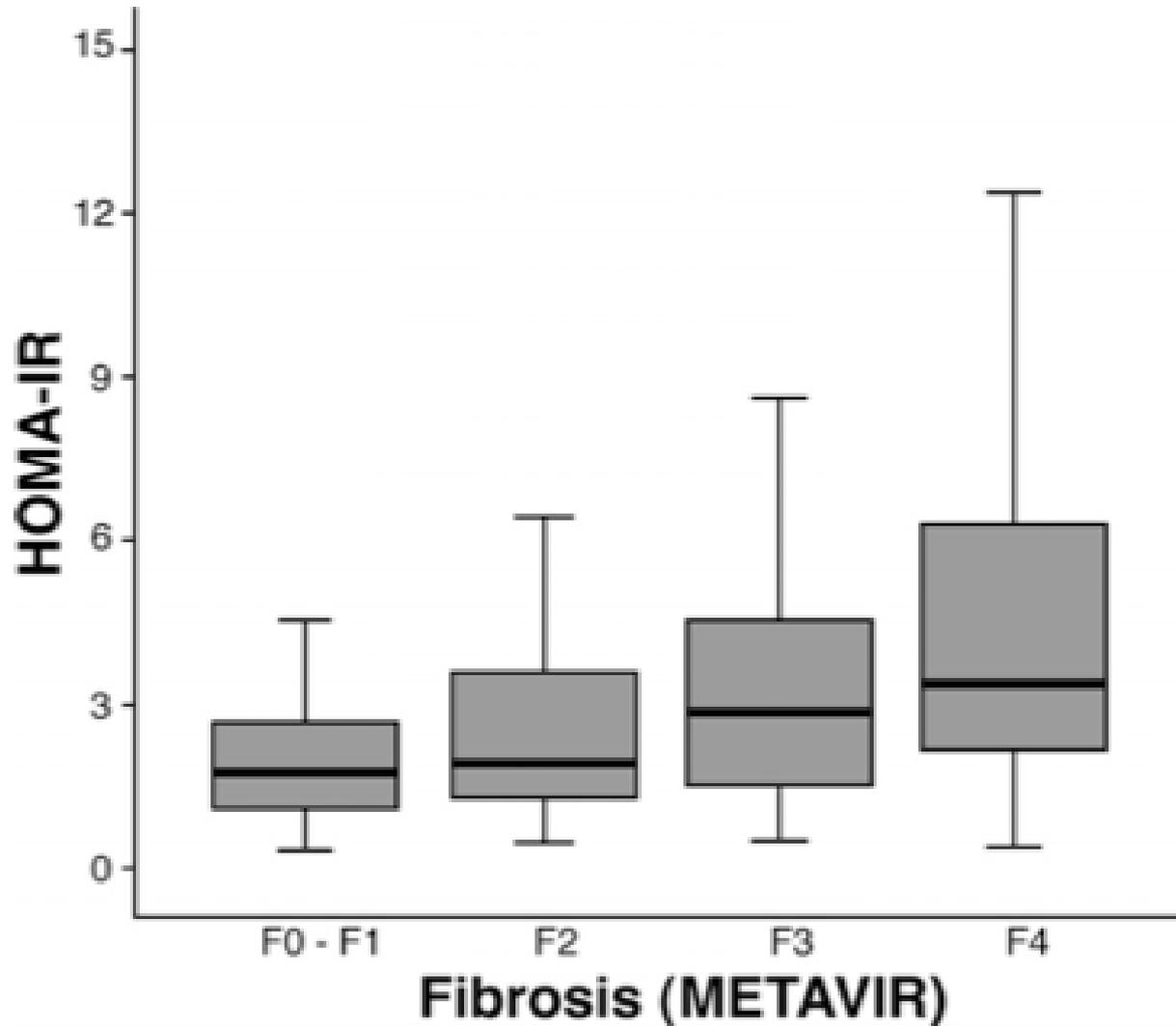
- Causes de diabète chez les malades atteints de cirrhose
- **Diabète au cours de l'hépatite C**
 - **Progression de la fibrose**
 - Survenue du carcinome hépato-cellulaire
 - Complications de la cirrhose

Insulino-résistance et VHC

(Age, sexe, BMI, Inflammation and Fibrose)



Hépatite C: Insulino-résistance et fibrose



Hépatite C : FDR de cirrhose

Non modifiables

- Âge
- Sexe masculin

± Modifiables

- Insulino-résistance
- Co-infection VIH
- Co-infection VHB
- Alcool
- Tabac
- Surcharge en fer

Plan

- Causes de diabète chez les malades atteints de cirrhose
- **Diabète au cours de l'hépatite C**
 - Progression de la fibrose
 - **Survenue du carcinome hépato-cellulaire**
 - Complications de la cirrhose

FDR de CHC au cours de l'hépatite C

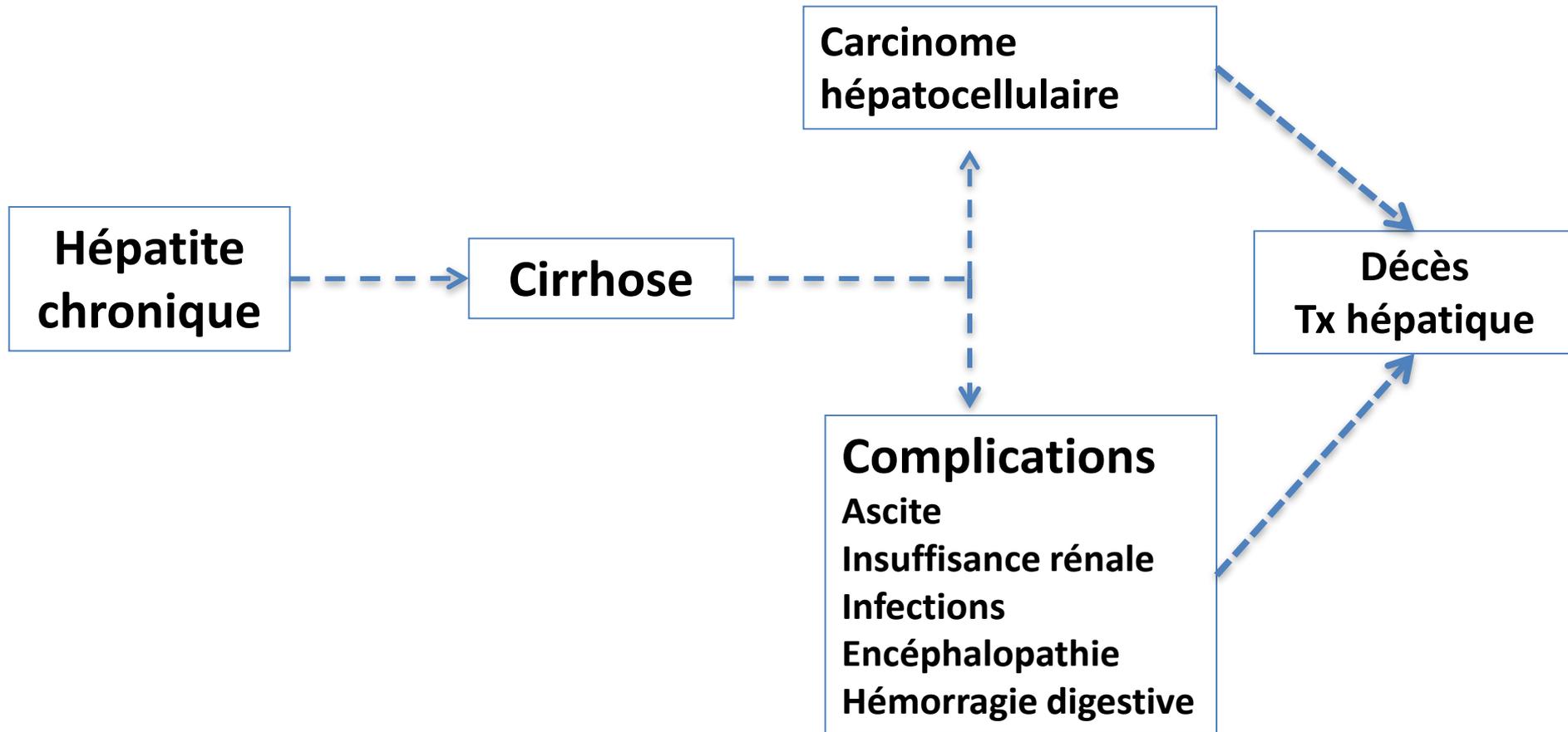
4300 patients VHC +

	HR (IC 95%)
Age	2 (1.7–2.3)
Sexe M	1.7 (1.2–2.2)
Diabète	1.7(1.3–2.3)
Alcool	1.5 (1.1-1.9)
Cirrhose	5 (4-6.4)
Réponse au traitement	4.9 (3.5-6.9)

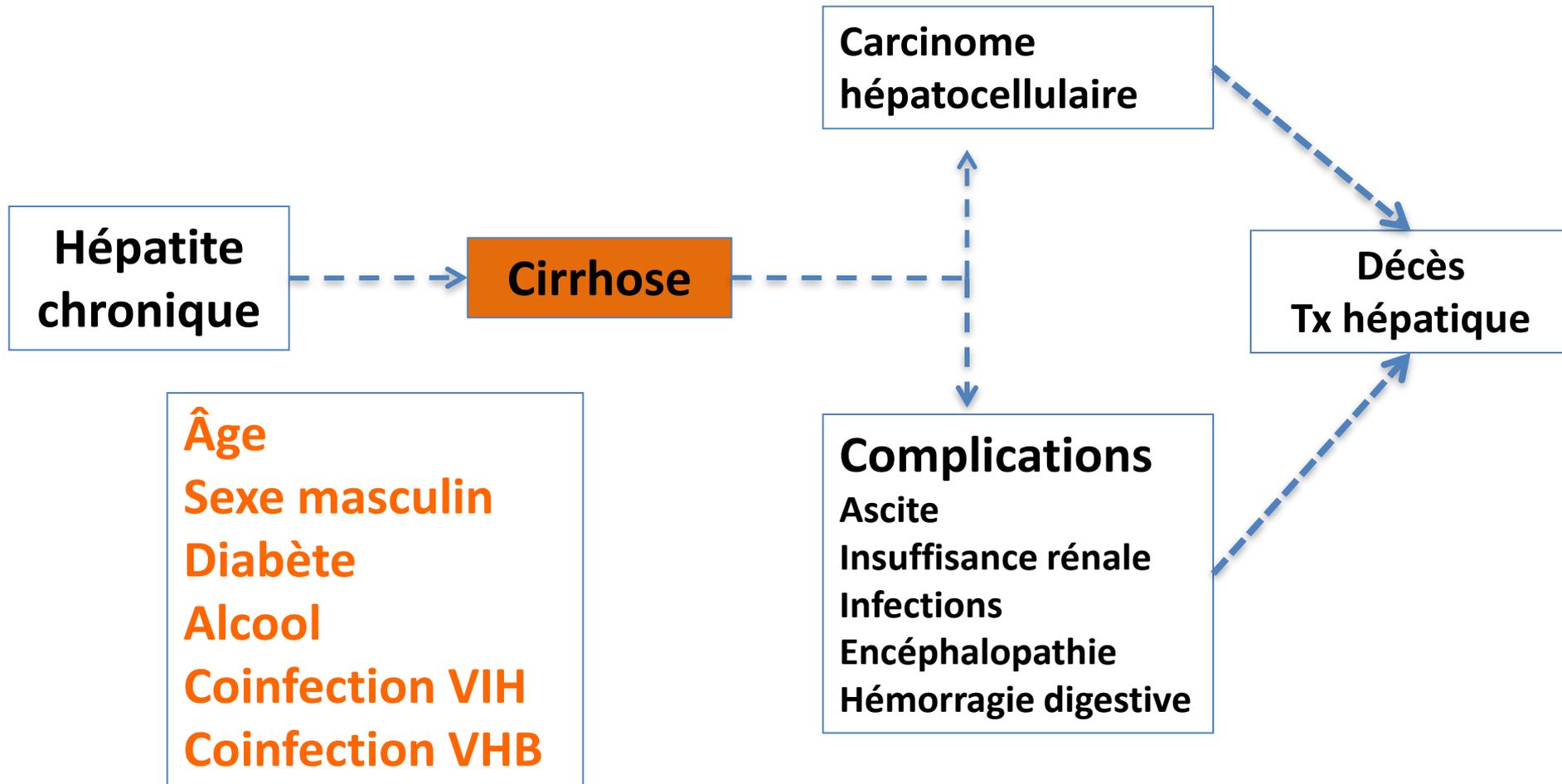
Plan

- Causes de diabète chez les malades atteints de cirrhose
- Diabète au cours de l'hépatite C
 - Progression de la fibrose
 - Survenue du carcinome hépato-cellulaire
 - **Complications de la cirrhose**

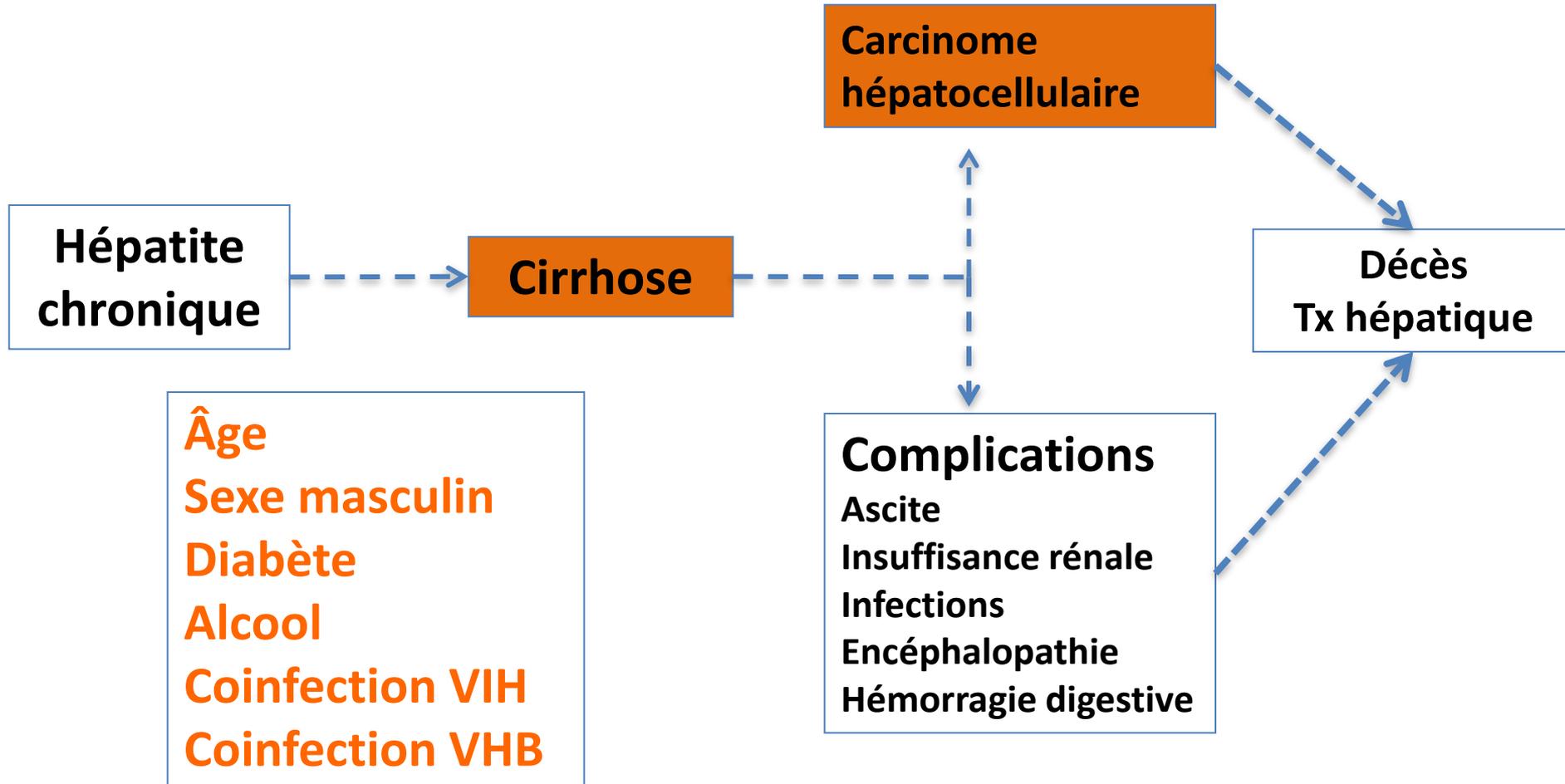
Histoire naturelle de l'infection par le VHC



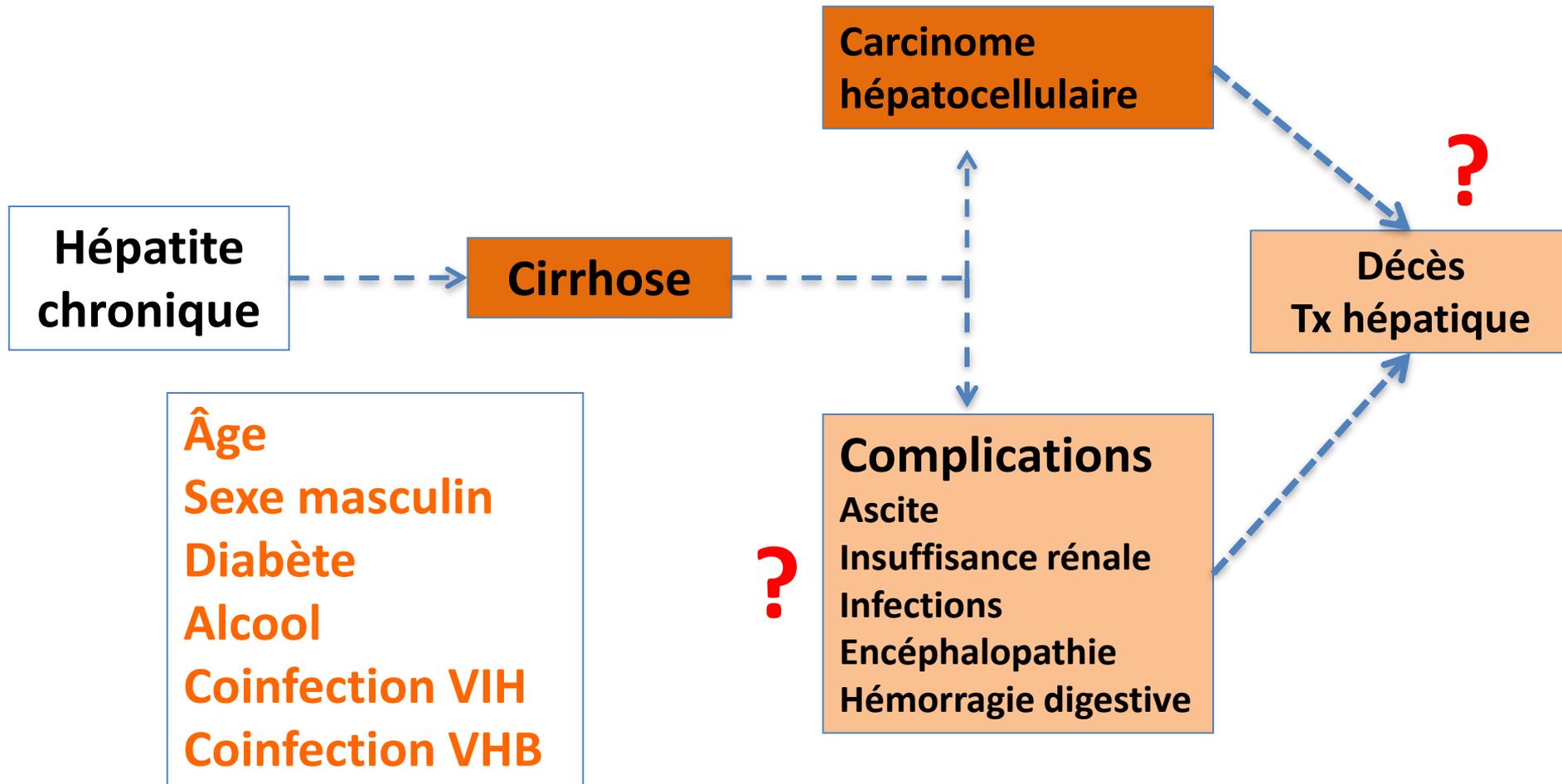
Histoire naturelle de l'infection par le VHC



Histoire naturelle de l'infection par le VHC



Histoire naturelle de l'infection par le VHC



Objectifs

Evaluer l'influence des facteurs associés*
à la progression de la fibrose

- Sur la **survie sans transplantation**
- Sur les **complications de la cirrhose**

*âge, sexe, diabète, alcool, VIH, VHB

Méthodes

- Étude monocentrique rétrospective
- Tous les malades atteints de cirrhose virale C hospitalisés
- Données : PMSI et dossiers médicaux

Inclusion

- Age, sexe
- Alcool
- Diabète
- VIH, VHB
- MELD
- Complications

Suivi

- Décès
- Tx Hépatique
- Complications

Jan 2006 – déc 2008

De l'inclusion à mars 2013

Caractéristiques à l'inclusion

Nombre total	348	
Sexe masculin – <i>N</i>	236	(68%)
Âge – <i>médiane (IQR)</i>	59	(51-71)
Diabète – <i>N</i>	139	(40%)
Alcool – <i>N</i>	100	(29%)
VIH – <i>N</i>	20	(6%)
VHB – <i>N</i>	19	(6%)
MELD – <i>médiane (IQR)</i>	10	(8-14)

Complications à l'inclusion

Nombre total	348
Ascite – <i>N</i>	104 (30%)
Insuffisance rénale – <i>N</i>	25 (7%)
Infections bactériennes – <i>N</i>	44 (13%)
Encéphalopathie – <i>N</i>	31 (9%)
Hémorragie digestive – <i>N</i>	22 (6%)
CHC – <i>N</i>	143 (41%)

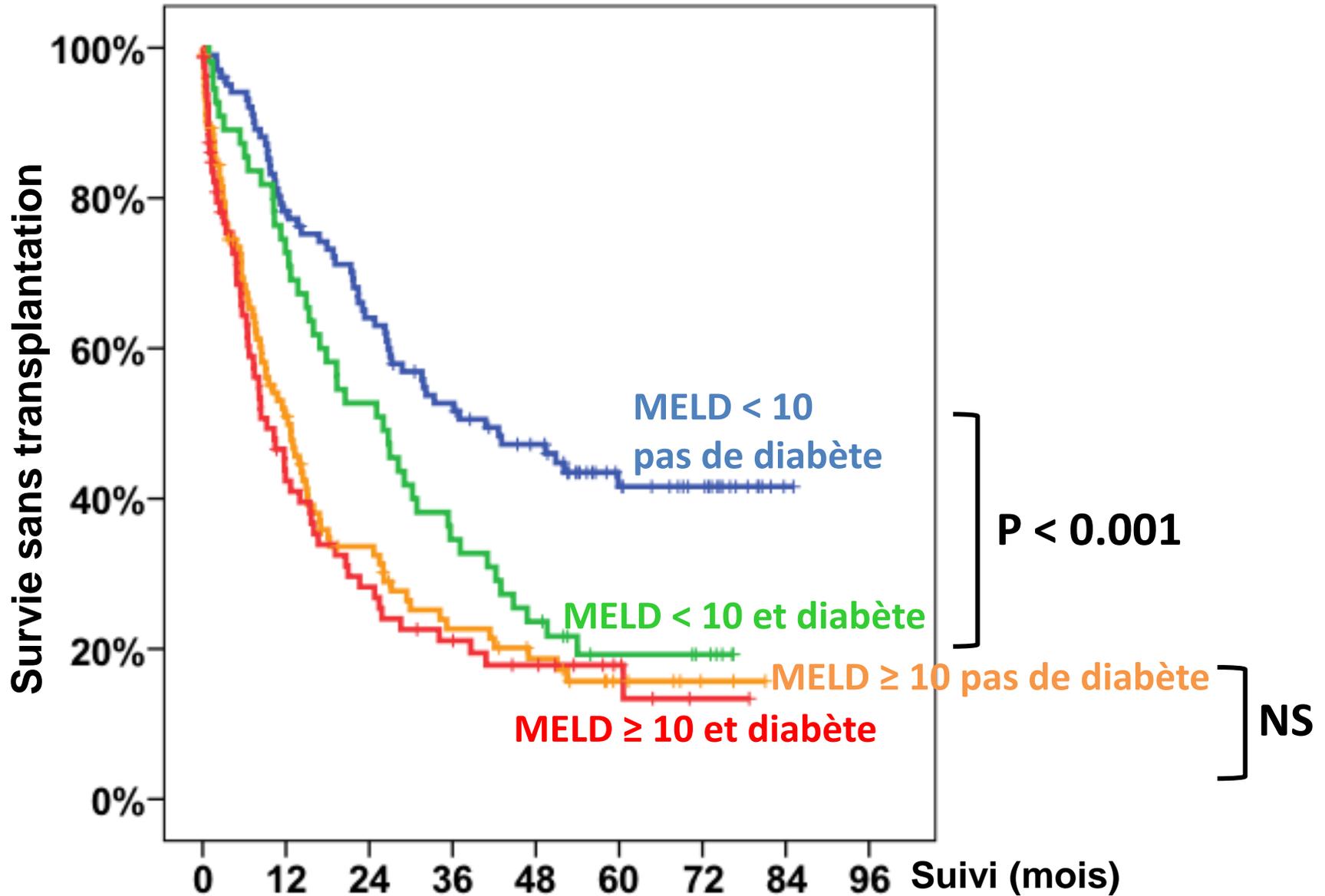
Décès ou transplantation hépatique

analyse multivariée

- Perdus de vue : 33 (9%)
- 172 (49%) décès , 72 (21%) transplantations
- Suivi médian en l'absence de décès ou transplantation : 55 mois

	HR	(IC 95%)	<i>P</i>
MELD \geq 10	1.94	(1.47 - 2.55)	<0.001
Diabète	1.34	(1.03 - 1.73)	0.03
VHB	2.24	(1.39 - 3.62)	0.001

Survie sans transplantation



2. Influence des cofacteurs sur les complications

- Ascite
- Insuffisance rénale aiguë
- Infection bactérienne
- Encéphalopathie hépatique
- Hémorragie digestive
- Carcinome hépatocellulaire

Ascite: analyse multivariée

	Inclusion		Suivi	
	N = 104 (30%)		N = 62 (25%)	
	HR	<i>P</i>	HR	<i>P</i>
MELD ≥ 10	12.2	<0.001	1.9	0.02
Diabète	1.7	0.05	1.6	0.057
Alcool			1.7	0.04
	Régression logistique		Modèle de Cox	

Insuffisance rénale: analyse multivariée

	Inclusion		Suivi	
	N = 25 (7 %)		N = 47 (15%)	
	HR	<i>P</i>	HR	<i>P</i>
MELD \geq 10	4.6	0.02		
Diabète			2.4	0.004
Sexe M			2.5	0.02
	Régression logistique		Modèle de Cox	

Ascite réfractaire

	Child B (N = 35)	Child C (N = 40)	<i>p</i>
Age	60 ± 9	53 ± 10	0.004
CHC	31%	5%	0.003
Diabète	46%	15%	0.004

Lésions rénales pré-TH

- 60 patients en attente de TH
- PBR systématique:
 - 21 : normales
 - 13 : lésions de néphropathie diabétique
 - 12: dépôts d'IgA
- Néphropathie diabétique associée à IR post-TH

- 1. Sous-estimation des lésions rénales induites par le Db**
- 2. Rôle spécifique du diabète dans la survenue de l'ascite et de l'insuffisance rénale**

Infection bactérienne: analyse multivariée

	Inclusion		Suivi	
	N = 44 (13 %)		N = 55 (18 %)	
	HR	<i>P</i>	HR	<i>P</i>
MELD \geq 10	4.0	0.002	2.5	0.001
Diabète	3.2	0.001	2.1	0.007
Alcool	2.7	0.007		
	Régression logistique		Modèle de Cox	

Infections bactériennes

Diabète

- Altération PNN
 - Chimiotactisme
 - Phagocytose
 - Activation immunité innée
 - Adhésion endothélium

Cirrhose

- Infections bactériennes plus fréquentes
- Altération fonction monocytes, PNN, complément

Infections bactériennes

- Le diabète augmente le risque d'infection sous peg IFN + Ribavirine
- Cirrhose : 1 étude prospective
 - 178 patients, 25% diabétiques
 - Incidence infections : 85% chez les Db vs. 48% chez les non Db ($p < 0.001$)
 - Infections urinaires, pneumonies

Encéphalopathie: analyse multivariée

	Inclusion		Suivi	
	N = 31 (9 %)		N = 36 (11 %)	
	HR	<i>P</i>	HR	<i>P</i>
MELD ≥ 10	22.4	0.003	6.9	<0.001
Diabète	6.6	<0.001		
Alcool	4.4	0.001		
	Régression logistique		Modèle de Cox	

Encéphalopathie hépatique

Etude	type	Résultats
Sigal 2006	65 patients Cirrhose C Prospective	<i>EH avérée</i> EH plus sévère chez les Db (indépendant de la sévérité de la cirrhose)
Kalaitzakis 2007	128 patients Prospective	<i>Facteurs associés à l'EH infra-clinique</i> Âge Score de Child Pugh Diabète

Hémorragie digestive: analyse multivariée

	Inclusion	Suivi
	N = 22 (6 %)	N = 27 (8%)
	HR	HR
	<i>P</i>	<i>P</i>
	-	-
	Régression logistique	Modèle de Cox

Résumé

	Inclusion	Suivi
Décès ou TH		✓

Résumé

	Inclusion	Suivi
Décès ou TH		✓
Ascite	✓	✓
Insuff. rénale		✓
Infection	✓	✓
Encéphalopathie	✓	
Hémorragie dig.	-	-

Conclusion (1)

- Le diabète peut être la cause ou la conséquence de la cirrhose.
- Chez les malades avec MELD < 10 , le diabète est un facteur d'aggravation de la cirrhose.
- Chez les malades avec MELD ≥ 10 , le diabète reflète la gravité de la cirrhose.

Conclusion (2)

- Le diabète intervient dans la survenue des complications de la cirrhose.
- L'influence du contrôle du diabète sur l'évolution de la cirrhose doit être évaluée.