

Journée d'Hépatologie de l'Hôpital Beaujon  
7 janvier 2012

---

# Prise en charge des cytopénies au cours des maladies du foie

---

Dominique-Charles Valla

Service d'Hépatologie, Université Paris-Diderot et INSERM U773

Hôpital Beaujon, Clichy-la-Garenne

Conflit d'intérêt: GSK (consultant)

# Utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques dans les maladies du foie

Facteur de croissance	Maladie du foie	
A. érythropoïétiques	Cirrhose	Anti-viraux
A. thrombopoïétiques	Cirrhose	Anti-viraux
A. granulopoïétiques	Cirrhose	Anti-viraux

# Complications des agents érythropoïétiques

---

- Tous les malades:
  - Infarctus du myocarde
  - Hypertension artérielle
  - Thrombose veineuse et embolie pulmonaire
  - Erythroblastopénie aiguë
- Malades atteints de cancer:
  - Diminution de la survie
  - Possible accélération de la progression tumorale

# Utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques dans les maladies du foie

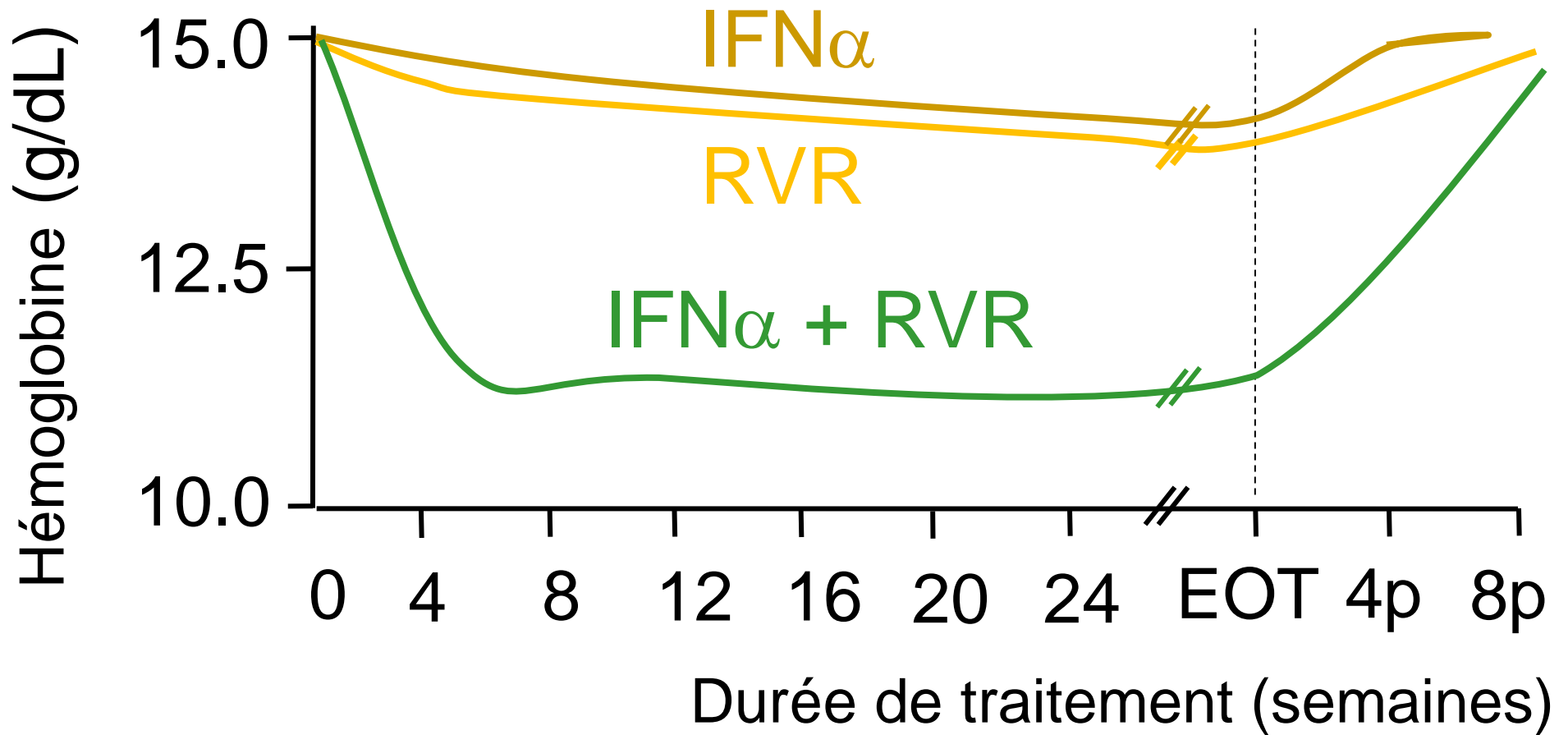
Facteur de croissance	Maladie du foie	
A. érythropoïétiques	Cirrhose	Anti-viraux
A. thrombopoïétiques	Cirrhose	Anti-viraux
A. granulopoïétiques	Cirrhose	Anti-viraux

# Anémie et bithérapie IFN-Ribavirine

---

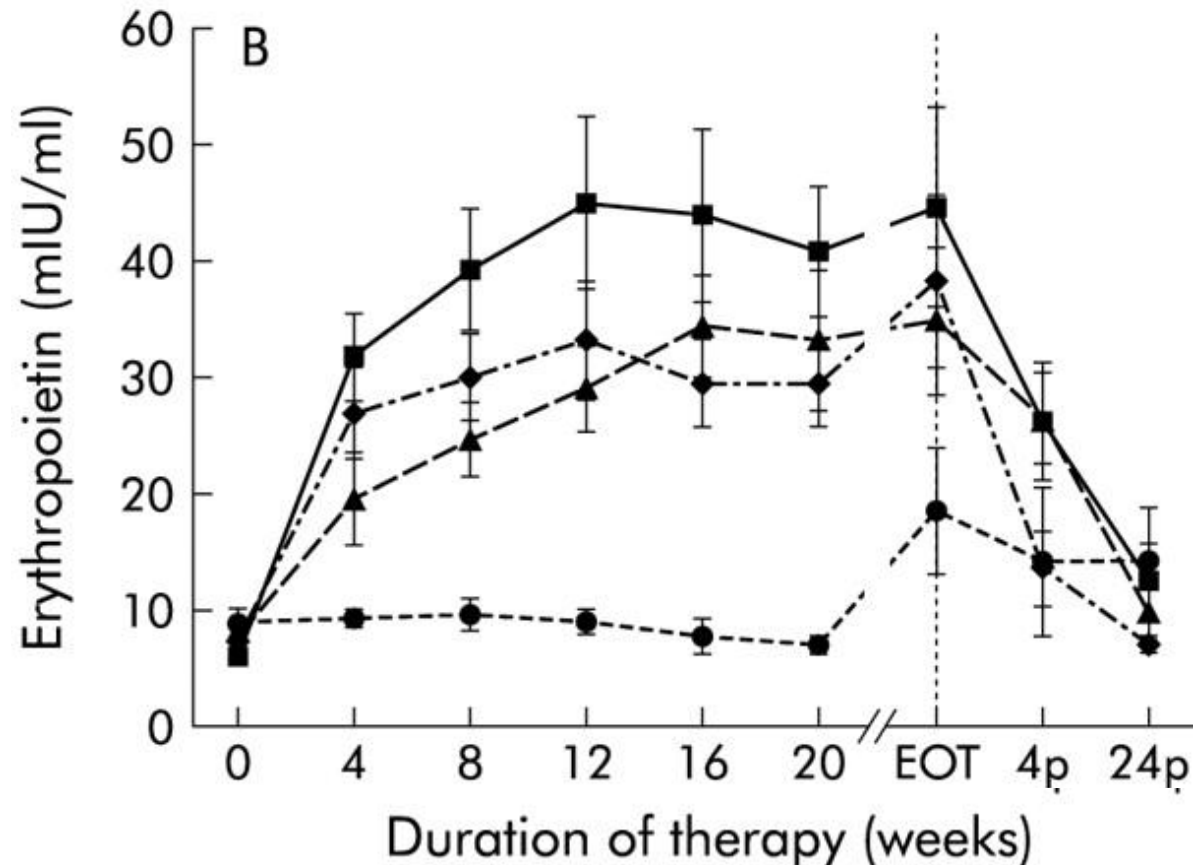
- Diminution de l'érythropoïèse par l'interféron
- Hyperhémolyse associée à la ribavirine
  - Liée à l'intensité de l'exposition au médicament
  - Protection par un déficit génétique en ITPase

# Anémie et bithérapie IFN-Ribavirine



# Erythropoïétine et bithérapie IFN-Riba

- IFN
- ▲ IFN-Riba
- PegIFN 2a-Riba
- ◆ PegIFN 2b-Riba



# Anémie et bithérapie IFN-Ribavirine

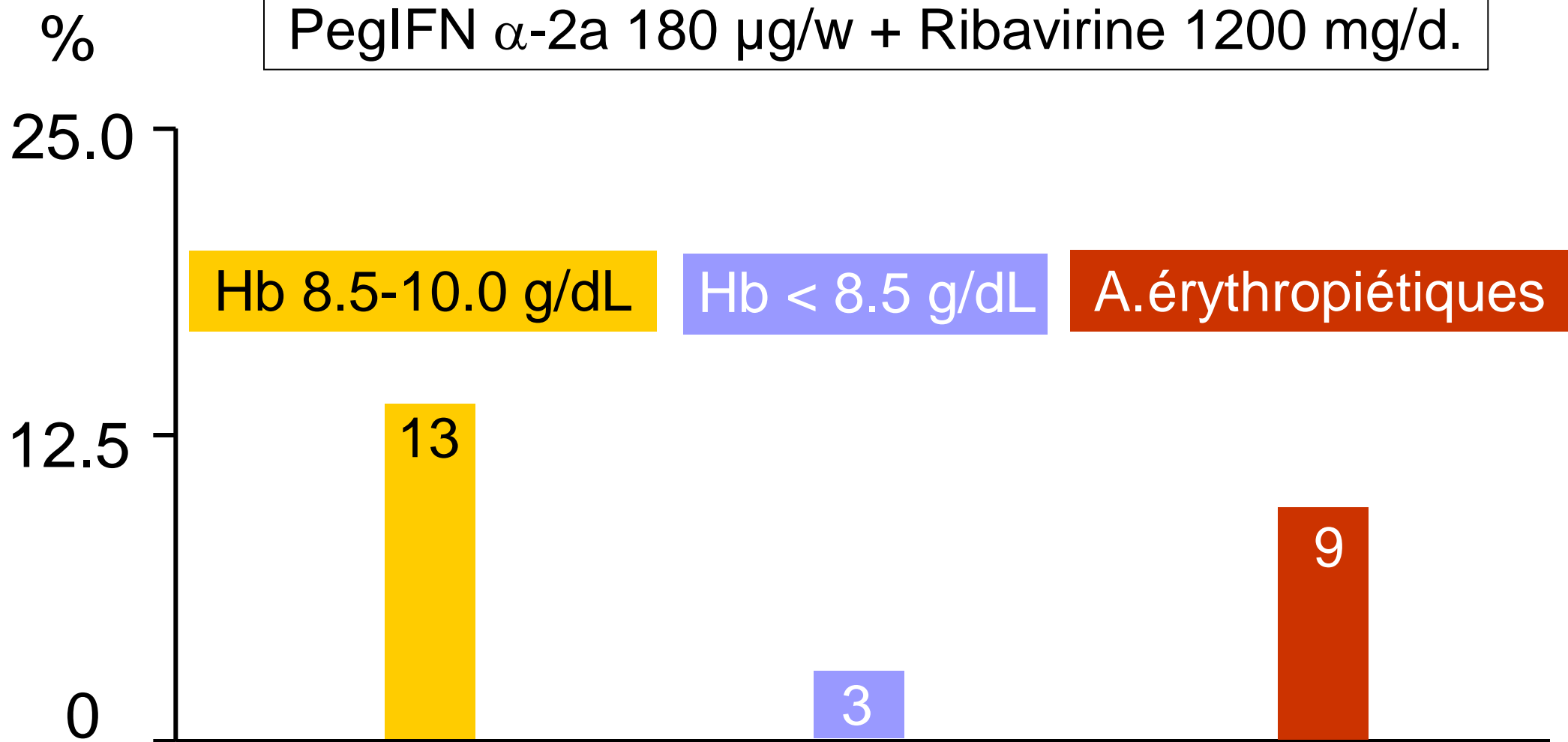
---

- Fréquente mais rarement sévère
  - Affecte la qualité de vie
-

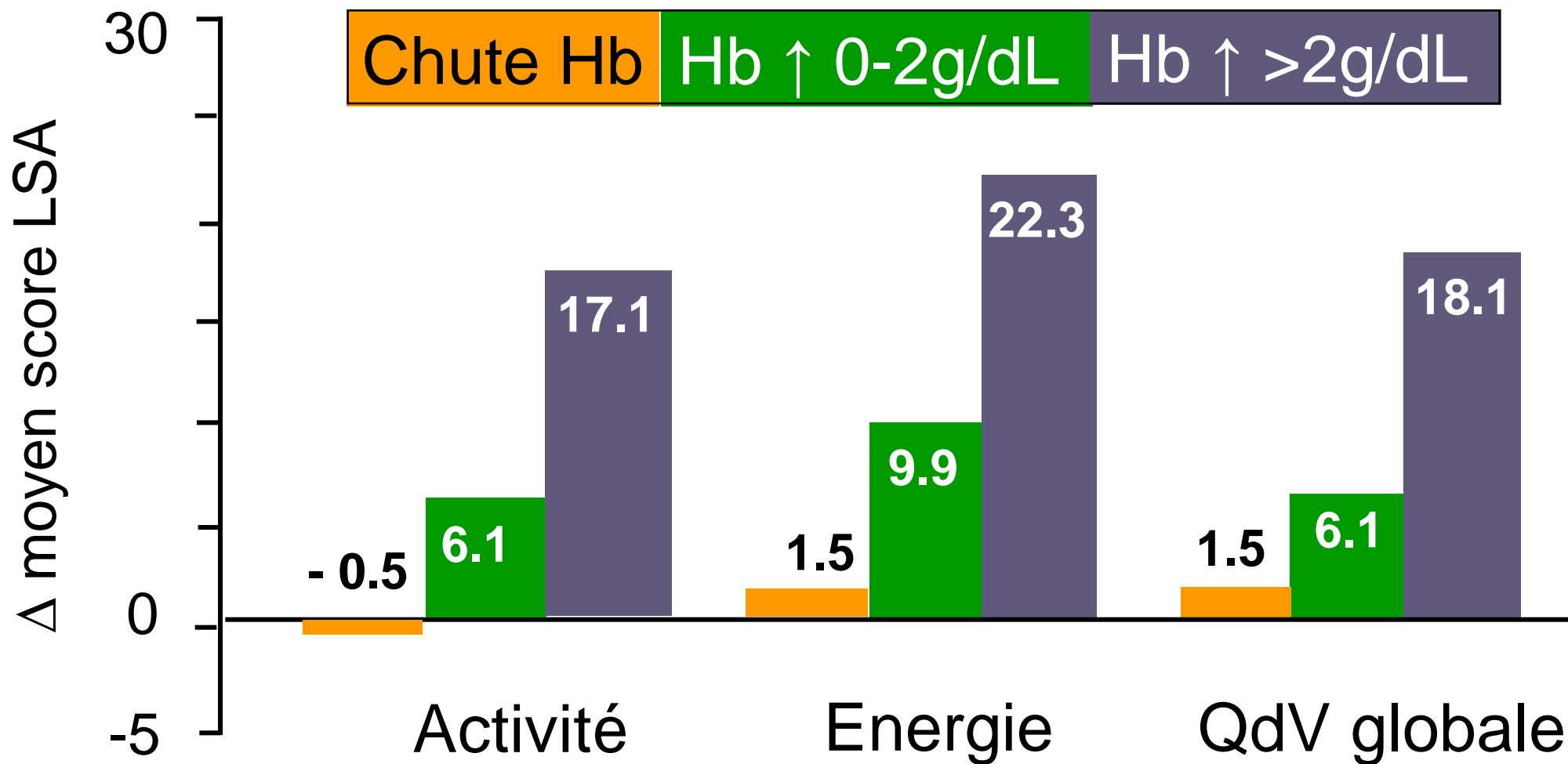


# Anémie et bithérapie IFN-Ribavirine

PegIFN  $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g/w + Ribavirine 1200 mg/d.



# Epoetin alfa et bithérapie par IFN-Riba.

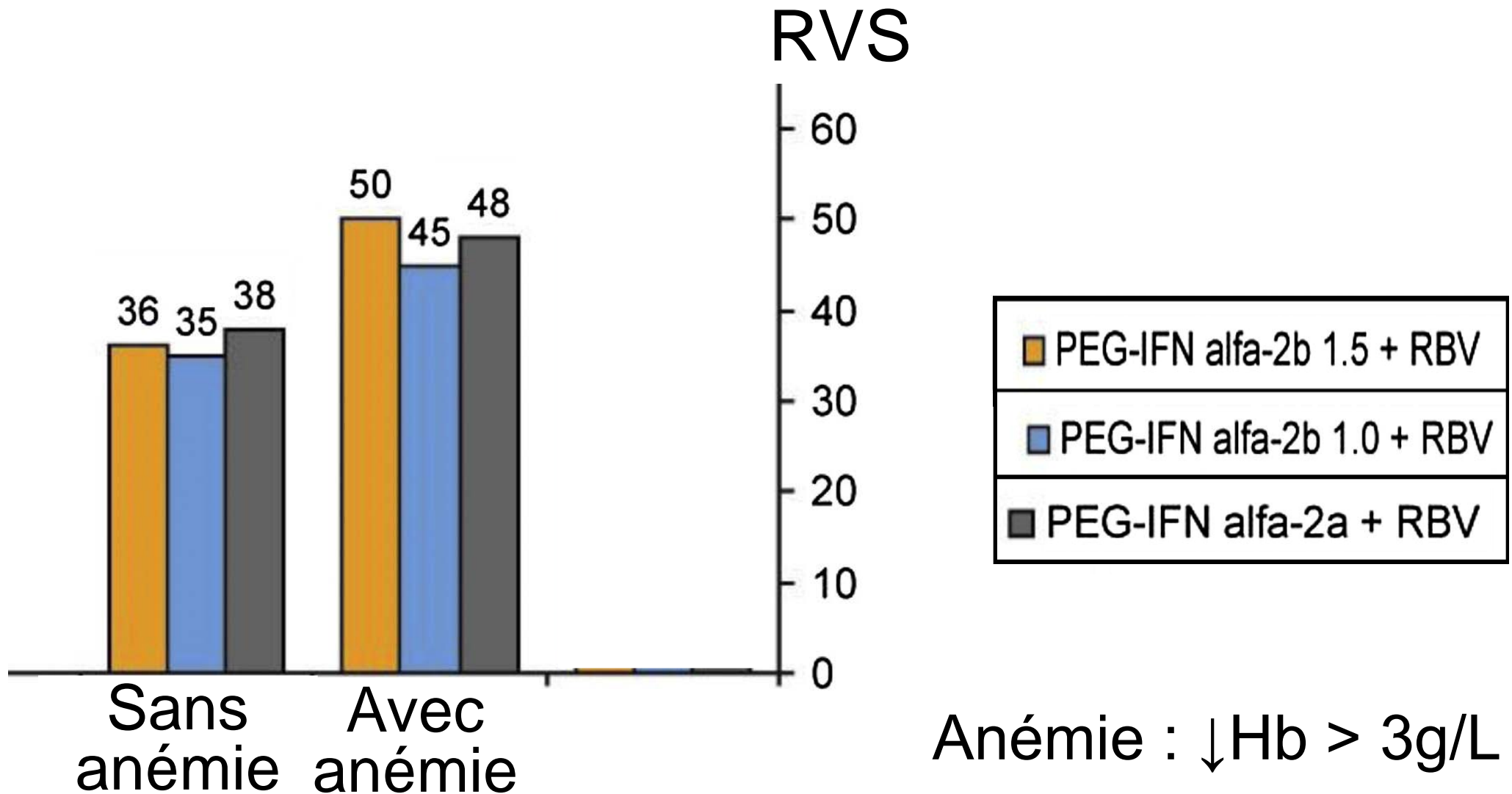


# Anémie et bithérapie IFN-Ribavirine

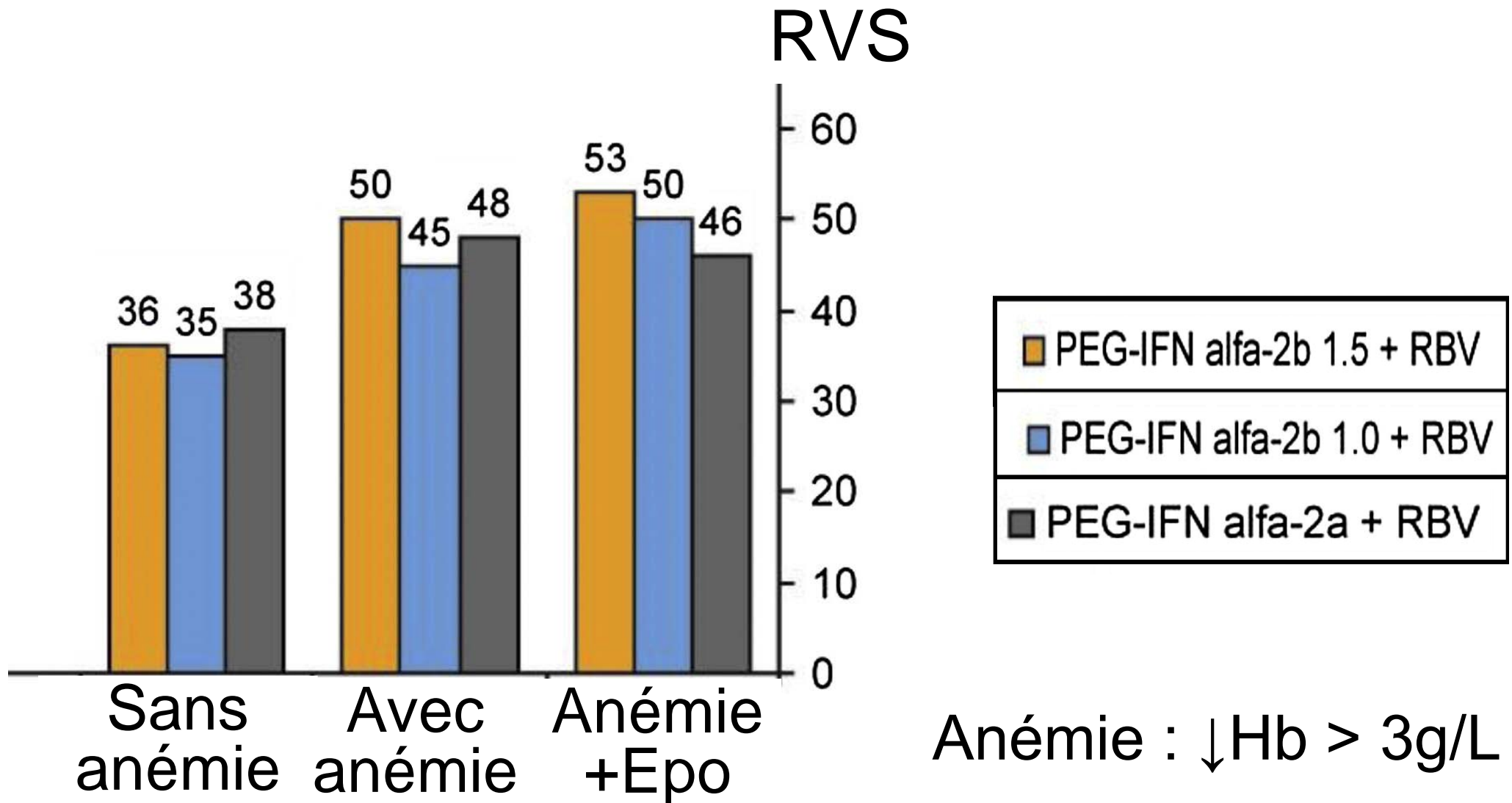
---

- Fréquente mais rarement sévère
  - Affecte la qualité de vie
  - Indicateur favorable de RVS !
-

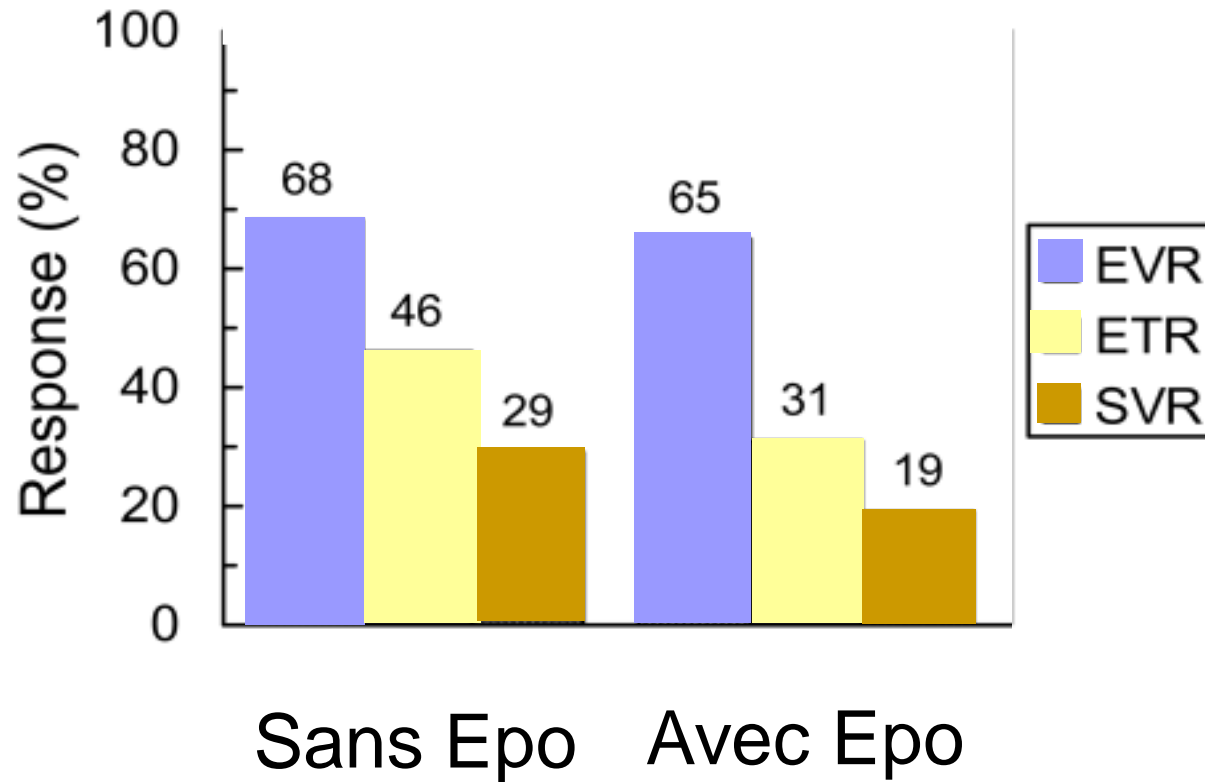
# Anémie, RVS et IFN-Ribavirine



# Anémie, RVS et IFN-Ribavirine



# Anémie, RVS, et Epo sous IFN-Ribavirine



Shiffman, Hepatology 2007. Epoetine alpha 40,000 U/sem. 150 patients.  
Peg IFN  $\alpha$ -2b. Ribavirine 13.3 mg/kg/j

# Anémie et bithérapie IFN-Ribavirine

---

## Indicateur favorable de RVS

- Malgré la nécessité de réduire la dose de ribavirine!
  - Seuil d'exposition à la ribavirine pour RVS : 60% de la dose théorique
  - Réduction de la dose de ribavirine < 60% rare
  - Indicateur de l'exposition à des doses efficaces de ribavirine?
-

# Anémie et Trithérapie IFN-RBV-Antiprotéase Advance et Sprint 2

## SVR

Hb < 10g/dL

Hb  $\geq$  10g/dL

Télaprévir

74.0%

73.0%

Bocéprévir

72.5%

58.4%



# Anémie au cours du traitement anti-VHC

## Proposition de prise en charge

---

- Dès que Hb  $\downarrow$   $>$  2g/dL en moins de 4 semaines
  - Réduire RBV de 200 mg/j chaque semaine  
Viser Hb  $>$  10g/dL  
Maintenir  $>$  8 mg/kg/j ( $>$  600mg/j)
  - Si Hb  $<$  10 g/dL mal tolérée
    - A. érythropoïétique visant Hb 10-12 g/dL,
      - epoétin 30,000-40,000 U/sem.
      - darbépoétin 0.45  $\mu$ g/kg toutes les 4 sem.
-

# Utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques dans les maladies du foie

Facteur de croissance	Maladie du foie	
A. érythropoïétiques	Cirrhose	Anti-viraux
<b>A. thrombopoïétiques</b>	<b>Cirrhose</b>	Anti-viraux
A. granulopoïétiques	Cirrhose	Anti-viraux

# Thrombopénie et cirrhose

Plaquettes	Cirrhose	MCF Non-C	OR
< 40,000	1%	1%	0.9
< 100,000	38%	3%	11.5
< 150,000	65%	7%	8.4

Bashour, Am J Gastroenterol 2000  
Alcoolisation et sepsis récents exclus

# Thrombopénie et cirrhose

---

- Risque d'hémorragie digestive non affecté
- Indicateur de sévérité de maladie du foie
- Facteur de risque pour les procédure invasive ?
  - Non corrigée par le TIPS
  - Rapport bénéfice/risque douteux pour la splénectomie et l'embolisation splénique partielle
  - Thrombose portale et agents thromboïétiques

---

Lisman, J Hepatol 2002. Caldwell, Hepatology 2006.  
Senzolo, World J Gastroenterol 2006

# AST et thrombopénie des maladies du foie

---

- Eltrombopag (75 mg/j, 14 j) avant manoeuvre invasive si plaquettes  $< 75,000 \times 10^9/L$ .
- TVP:       4% dans le groupe Eltrombopag  
              1% dans le groupe placebo.
- 5 des 6 patients Eltrombopag avec TVP avaient des plaquettes  $> 200,000 \times 10^9/L$ .
- Etude interrompue

# Utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques dans les maladies du foie

Facteur de croissance	Maladie du foie	
A. érythropoïétiques	Cirrhose	Anti-viraux
A. thrombopoïétiques	Cirrhose	Anti-viraux
A. granulopoïétiques	Cirrhose	Anti-viraux

# Thrombopénie et traitement antiviral

---

- Proportion de patients exclus du traitement antiviral en raison d'une thrombopénie initiale ?
- Moyens thérapeutiques proposés
  - Embolisation splénique partielle
  - Eltrombopag

---

Sangro, Hepatology 1993. Noguchi, Hepatology 1995.  
McHutchison, NEJM 2007

# Agents thrombopoïétiques et traitement anti-VHC

---

Etudes contrôlées de Eltrombopag  
Patients thrombopéniques, F3-F4,

- Plaquettes  $> 100,000 \times 10^9/L$  95 vs 0%
  - Maintien de la bithérapie  $> 12$  sem. 65 vs 6%
  - RVS 23 vs 14%
-



# Utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques dans les maladies du foie

Facteur de croissance	Maladie du foie	
A. Erythropoïétiques	Cirrhose	Anti-viraux
A. Thrombopoïétiques	Cirrhose	Anti-viraux
A. Granulopoïétiques	Cirrhose	Anti-viraux

# Agents granulopoïétiques au cours de la cirrhose ou du traitement antiviral

---

- Le risque d'infection n'est pas augmenté
  - Données limitées sur G-CSF et GM-CSF
  - Prophylaxie par norfloxacine en cas de cirrhose traitée par IFN-RBV
-

# Cytopénies des maladies du foie

---

- Fréquentes mais de peu de conséquences (à l'exception de l'anémie sur la qualité de vie).
  - Anomalies marquées dues à des facteurs surajoutés.
  - Diminution parcimonieuse des médicaments.
  - Peu de place pour l'embolisation splénique et le TIPS.
  - Place certaine pour les agents érythropoïétiques.
  - Role des agents thrombopoïétiques et granulopoïétiques beaucoup moins claire pour l'instant.
-

