

SYNDROME HEPATOPULMONAIRE (SHP)

S. BARGE

INTRODUCTION

- Terme utilisé depuis **1977** (Kennedy TC et al. Chest 1997)
- Étude autopsique **1966 Berthelot** et al. NEJM 1966 (vasodilatation artérielle pulmonaire)
- Prévalence: **5 à 32%** (patients candidats à une greffe)

Enfants, maladies biliaires, Child-Pugh C, pré-Transplantation

CRITERES DIAGNOSTIQUES = TRIADE

DEFAUT OXYGENATION

PaO₂ < 70 - 80 mmHg

Gradient alvéolo-capillaire en O₂ en AA ≥ 15-20 mmHg

Ou corrigé en fonction de l'âge

PAO₂ – PaO₂ = [FiO₂(Patm-PH₂O) - (paCO₂/0.8)] – PaO₂

FiO₂(Patm-PH₂O) = 150

DILATATION VASCULAIRE INTRAPULMONAIRE

Echocardiographie de contraste positive

Scintigraphie pulmonaire ^{99m}Tc-MAA

(>6% de captation extra-pulmonaire)

MALADIE HEPATIQUE

Hypertension portale ± Maladie hépatique

PREVALENCE

FERREIRA et al. Arq Gastroenterol 2008

Étude prospective de Février 2003 à août 2005

SHP = PaO₂ < 80 ou gradient ≥ 15 et Scintigraphie > 6%

125 patients hospitalisés (aggravation maladie hépatique)

98 Hommes d'âge moyen 62 ans ± 11

54% alcool, 34% VHC, 10% cryptogénique, 6% VHB

Causes des admissions:

26% HD, 32% infections, 15% EH, 18% ascite tendu

24% avaient paO₂ < 80 et 86% avaient gradient ≥ 15

ETT contraste = 17% (21/125)

SHP 15% (19/125)

Scintigraphie = 12/19 (63%) anormale

24% avaient paO₂ < 80 et 86% avaient gradient ≥ 15

ETT contraste = 17% (21/125)

SHP 15% (19/125)

Scintigraphie = 12/19 (63%) anormale

Variables	Patients		P value
	without HPS (n=106)	with HPS (n=19)	
Age (years)	62 ± 11	58 ± 11	NS
Male sex	85 (80%)	13 (68%)	NS
Etiology of CLD			
Alcoholic liver disease	59 (56%)	8 (42%)	NS
Hepatitis C infection	36 (34)	7 (37)	NS
Hepatitis B infection	6 (6)	1 (5)	NS
Criptogenic cirrhosis	11 (10)	1 (5)	NS
Others	10 (9)	3 (16)	NS
Cause of decompensation			
Upper digestive bleeding	27 (26)	6 (32)	NS
Infections	32 (30)	8 (42)	NS
Hepatic encephalopathy	15 (14)	4 (21)	NS
Ascitis	21 (20)	1 (5)	NS
Others	11 (10)	0 (0)	NS
Clinical findings			
Dyspnea	37 (35)	7 (37)	NS
Platypnea	32 (30)	6 (32)	NS
Spider nevi	27 (25)	10 (53)	0,01
Digital clubbing	1 (1)	3 (16)	0,001
Laboratory parameters			
Total bilirubin mg/dL (normal < 1.1)	3.3 ± 4.6	3.1 ± 3.3	NS
Albumin g/dL (normal: 3.5-5.0)	2.4 ± 0.6	2.3 ± 0.6	NS
INR (normal: 1.0)	1.5 ± 0.4	1.6 ± 0.4	NS
CTP score	10 ± 2	11,0 ± 2,1	NS
MELD score	16 ± 6	19 ± 7	0,02
Outcome			
In hospital mortality	12 (11%)	3 (16)	NS

DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

IDENTIFIER LA CAUSE DE LA DYSPNEE

26 à 31% des malades ont une autre cause de dyspnée

70% des malades en attente de TH ont une **DYSPNEE**

50% ont des **anomalies des GDS** ou **EFR**

- **Pathologies pulmonaires**

1. Non spécifiques de l'atteinte hépatique = infections et BPCO

3. Spécifiques de l'atteinte hépatique

Parenchyme: déficit α 1 antitrypsine, pneumopathie infiltrante diffuse

Plèvre : hydrothorax, ascite

Vasculaire: Σ hépatopulmonaire, hypertension portopulmonaire

- **Pathologies cardiaques**

Anamnèse, Clinique
Radio de thorax, EFR, ETT

PHYSIOPATHOLOGIE **HYPOXEMIE**

ROLE DES DILATATIONS VASCULAIRES INTRAPULMONAIRES Anomalies prédominantes aux bases

Hétérogénéité régionale des rapports ventilation/perfusion

Augmentation de la perfusion alvéolaire

Diminution du tonus vasculaire pulmonaire

Diminution des résistances vasculaires pulmonaires

Défaut de réponse vasoconstrictrice à l'hypoxie ?

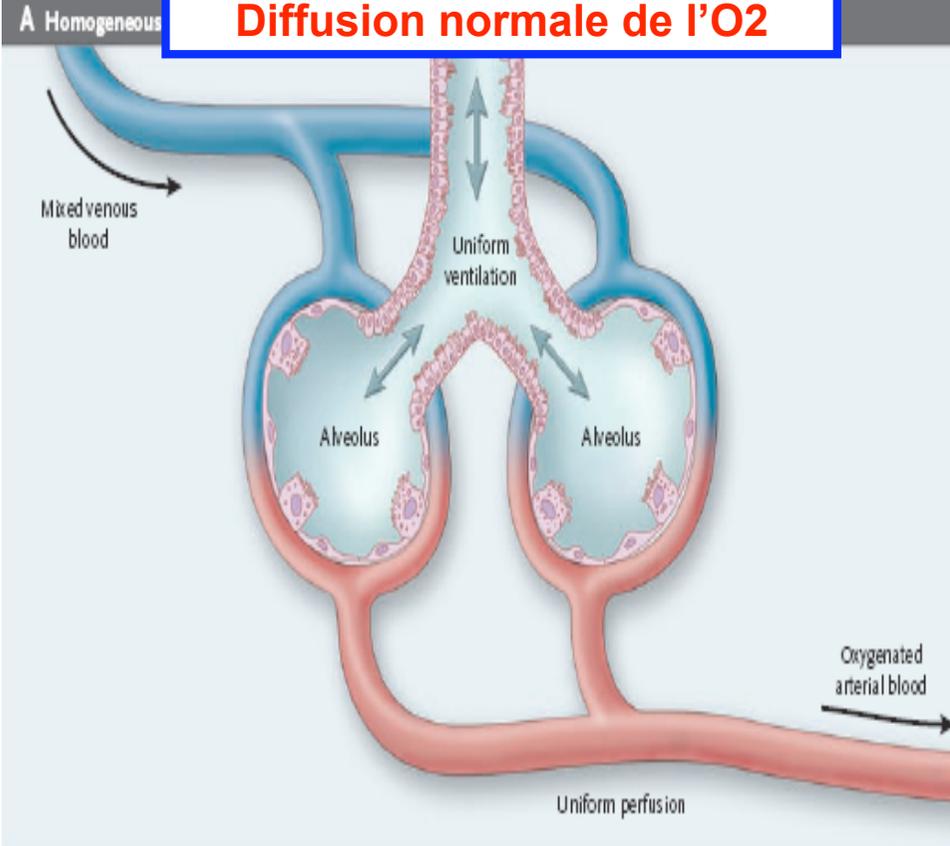
Hypoxémie modérée = ↑ du débit cardiaque et de la ventilation minute

Shunts artério-veineux intrapulmonaires (vasodilatation et angiogénèse)

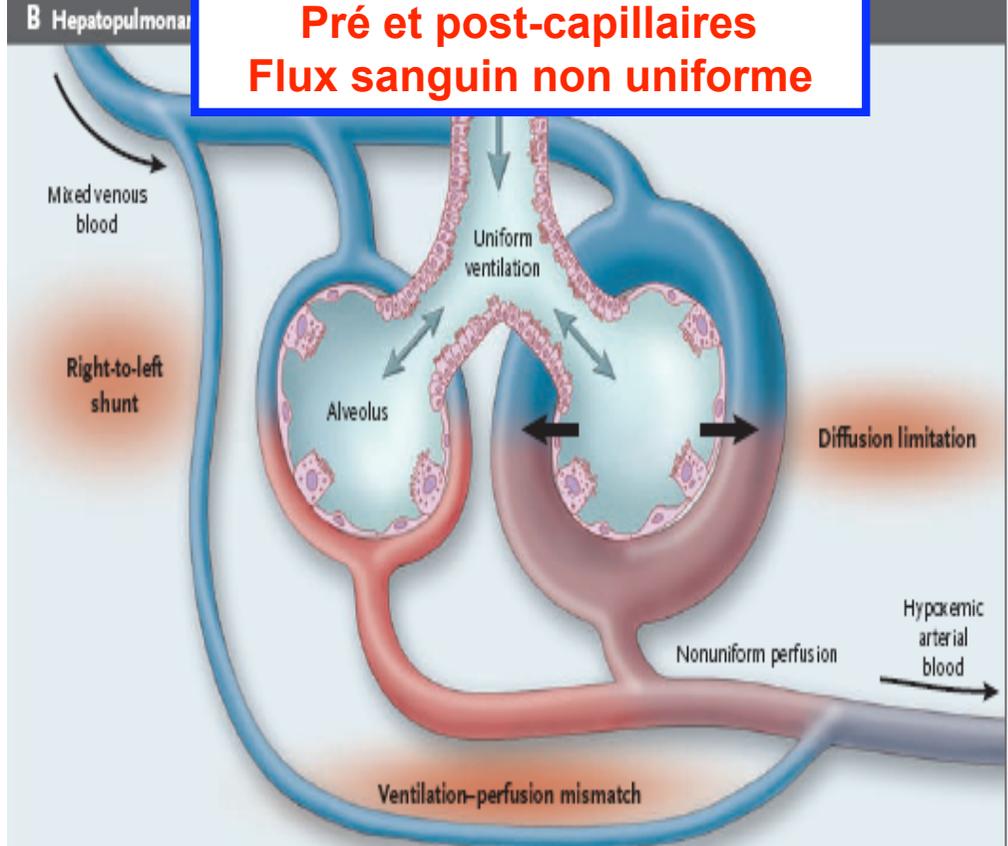
Défaut de diffusion/perfusion

↑ de la distance de diffusion de l'O₂ = alvéole et centre du capillaire

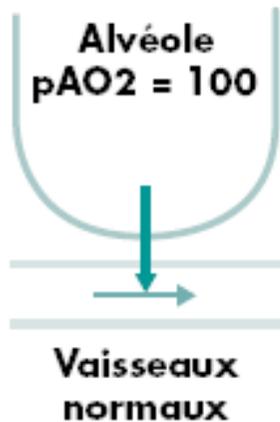
**Capillaires 8 à 15 μm
Diffusion normale de l'O₂**



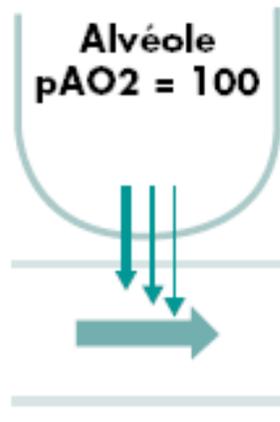
**Capillaires dilatés (15-500 μm)
Pré et post-capillaires
Flux sanguin non uniforme**



Air libre



Air libre



100 % O₂

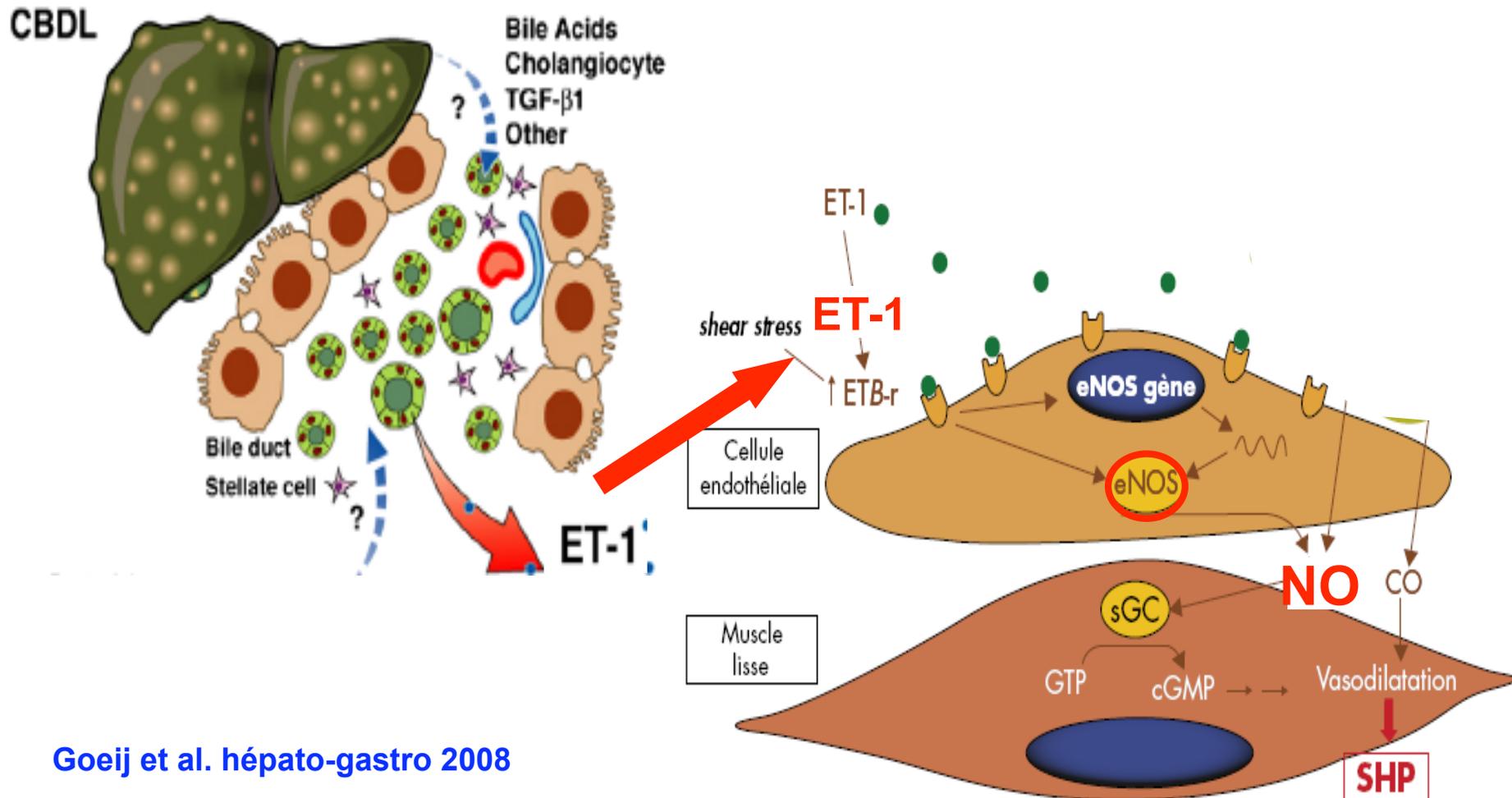


Altération de la diffusion-perfusion
Absence de diffusion correcte de O₂
Sang veineux mal oxygéné
OXYGENATION \uparrow pression alvéolaire
améliore le shunt intrapulmonaire

PHYSIOPATHOLOGIE

VASODILATATION VASCULAIRE PULMONAIRE

HYPERPRODUCTION NO PULMONAIRE



CLINIQUE

DYSPNEE D'EFFORT 78 à 100%

Révélatrice dans 18% des cas

Puis au repos

PLATYPNEE

Aspécifique



AUCUN SIGNE CLINIQUE SPECIFIQUE

Angiomes stellaires (Se 73%, Sp 63%)

Hippocratisme digital (Se 47%, Sp 98%)

Cyanose (Se 33%, Sp 100%)

DIAGNOSTIC HYPOXEMIE

GDS au repos

Hypoxémie : PaO₂ < 70 - 80 mm Hg

Meilleur élément pronostic de:

- Morbi-mortalité post-TH
- Résolution du syndrome hépatopulmonaire post-TH

Sous 100% oxygène => PaO₂ < 150mmHg => malformations A-V ?

Orthodéoxie (↓ PaO₂ > 10%) 70-80%

Gradient alvéolo -capillaire > 15mmHg ou corrigé avec l' âge

Altérations des GDS masqués par hyperventilation alvéolaire

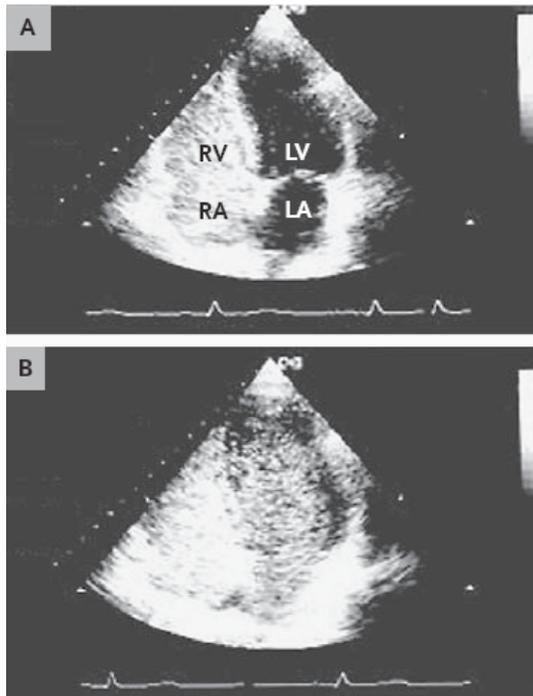
SpO₂ transcutanée: Test de dépistage sensible

Seuil de 97% (Se 96% et Sp 75% = détection hypoxémie)

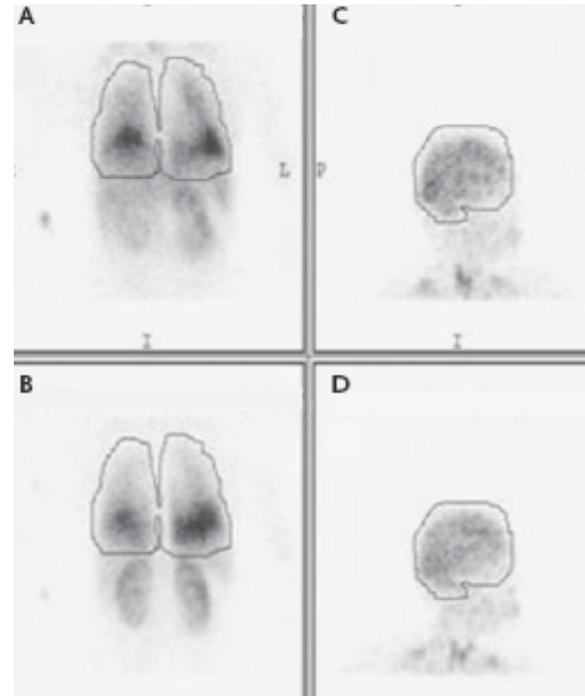
IMAGERIE DIAGNOSTIQUE

DETECTION DILATATIONS VASCULAIRES PULMONAIRES

ECHOCARDIOGRAPHIE DE CONTRASTE



SCINTIGRAPHIE PULMONAIRE (^{99m}Tc -MAA)



ECHOCARDIOGRAPHIE DE CONTRASTE

« GOLD STANDARD »

TRANSTHORACIQUE ou TRANSOESOPHAGIENNE

Technique qualitative la plus sensible et spécifique

Distinction shunt intracardiaque et shunt intrapulmonaire

**2-3 Injections IV d'une Solution saline agitée => microbulles >90 µm
Ou vert d' indocyanine**

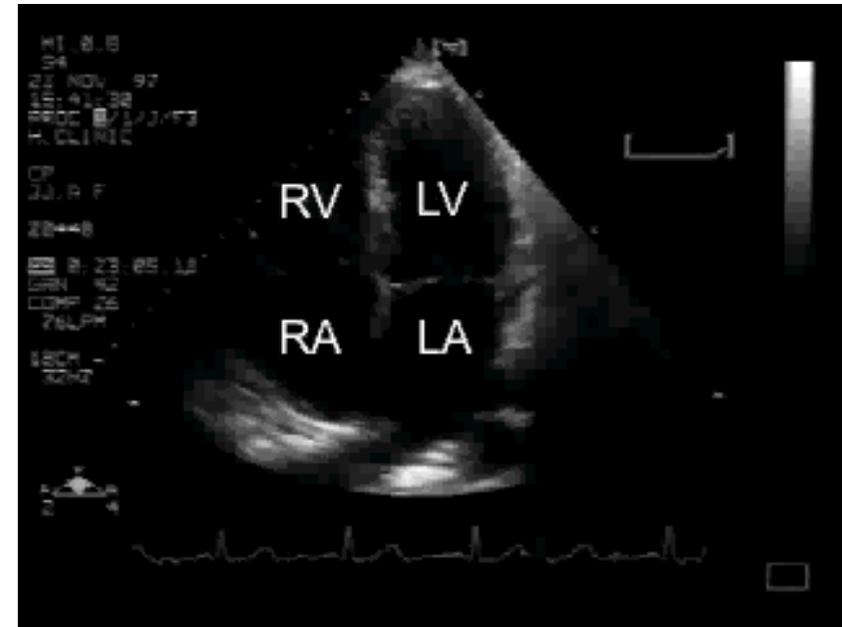
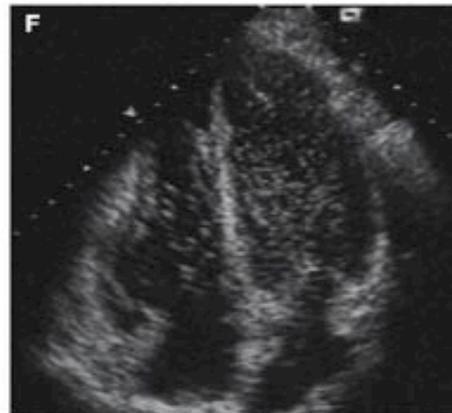
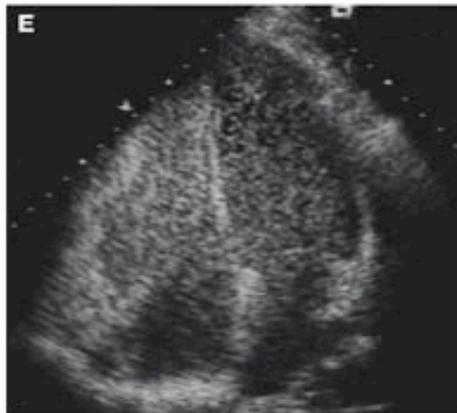
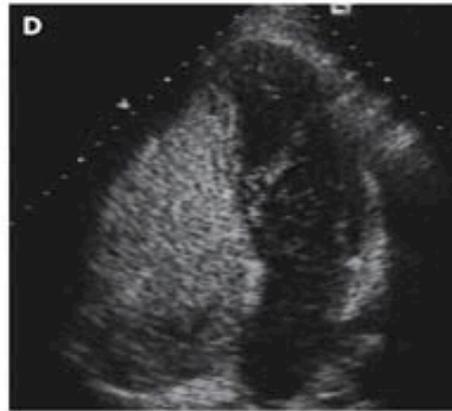
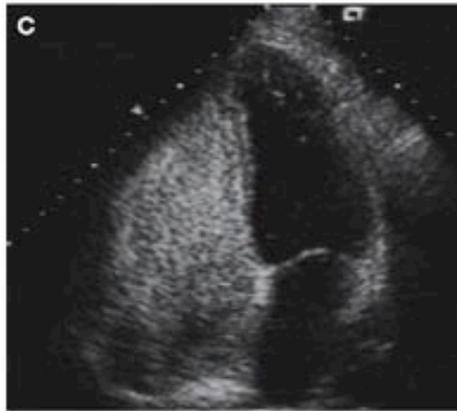
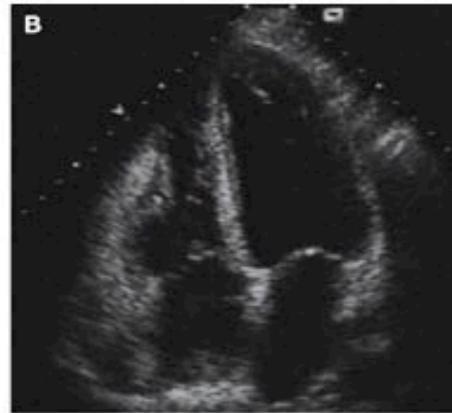
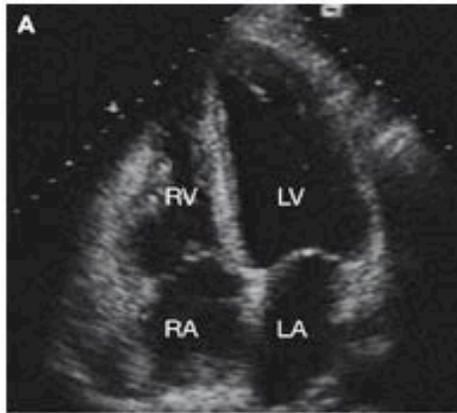
Examen normal = microbulles dans cavités droites puis disparition

Détection microbulles dans les cavités gauches après cavités droites

Après 4-6 cycles cardiaques = shunt intrapulmonaire

Avant 3 cycles cardiaques = shunt intracardiaque

Diagnostic de pathologie cardiaque et hypertension portopulmonaire



ETO
Attention aux VO
Plus sensible que ETT
Moins spécifique
Évaluation semi-quantitative du shunt

SCINTIGRAPHIE PULMONAIRE aux macroagrégats d'albumine (^{99m}Tc -MAA)

Détecte les **syndromes hépatopulmonaires sévères** (moins sensible)

Injection en IV de particules d'albumine (20 μm - 100 μm)

Mesure de la fraction qui passe à travers le poumon

INCONVENIENT

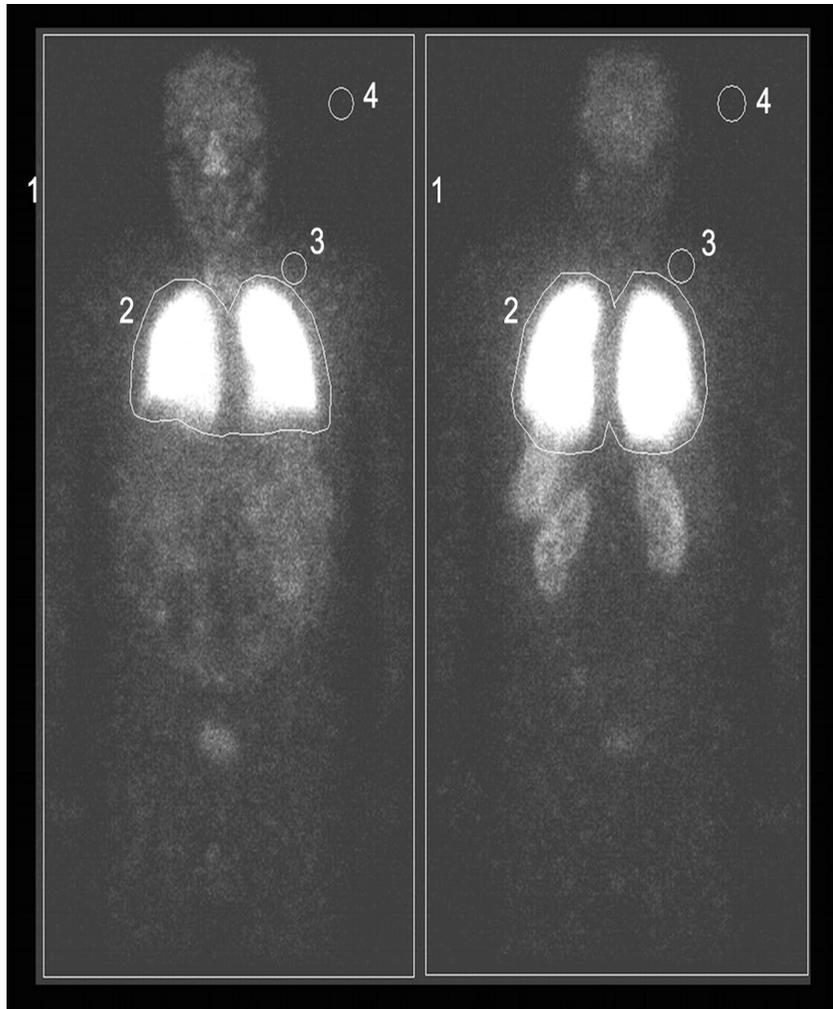
Pas de différence entre shunt intracardiaque et intrapulmonaire

AVANTAGES

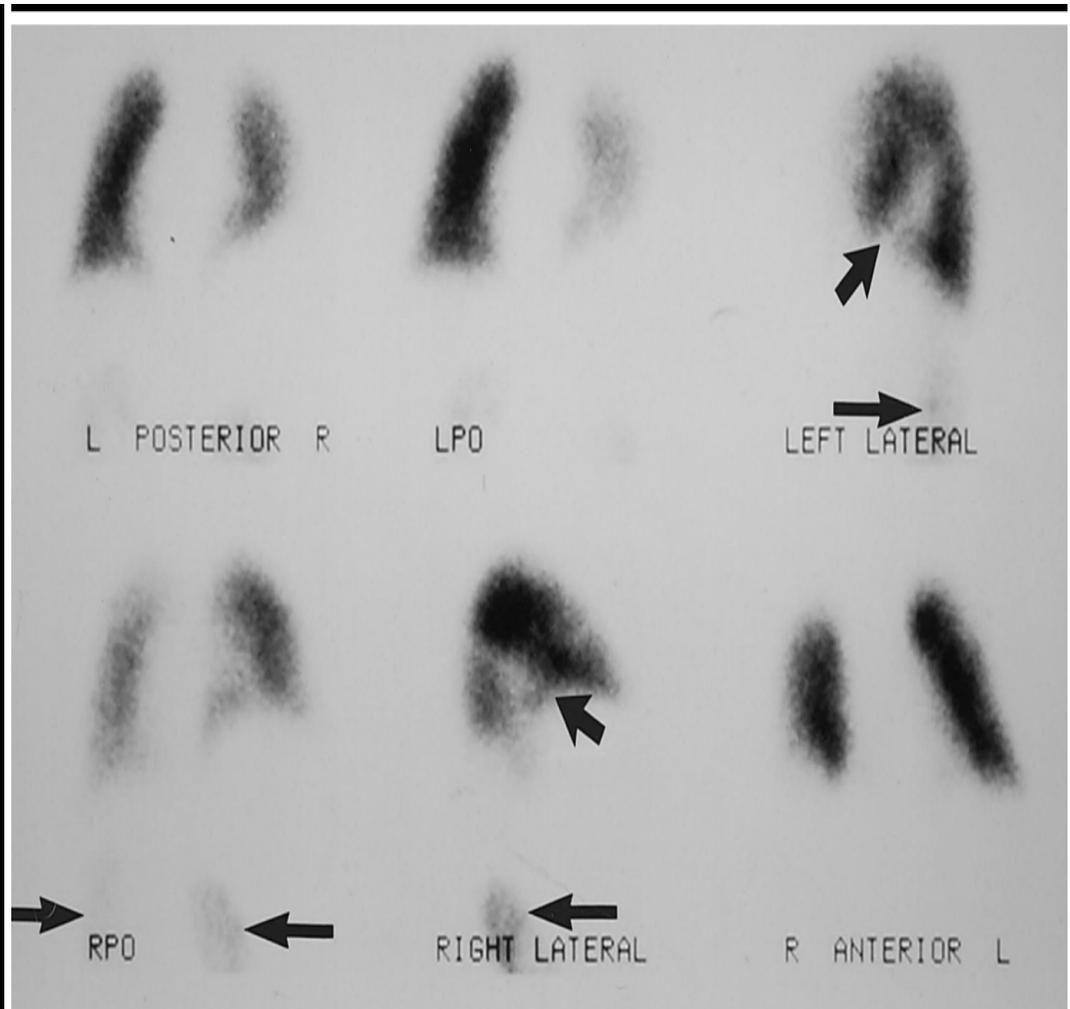
Quantification du shunt anatomique: **anormal si > 6%**

Intérêt si pathologie cardio-respiratoire intriquée

Pronostic de morbi/mortalité et résolution syndrome post-TH



Fixation extrapulmonaire
Cerveau, thyroïde, rate
Reins, grêle



Épanchement pleural bilatérale
Fixation au niveau des reins

AUTRES EXAMENS PARACLINIQUES

ANGIOGRAPHIE PULMONAIRE (invasive et peu sensible)

Krowka et al. Chest 2000;118:315-24

SHP type 1: hypoxémie modérée + hétérogénéité ventilation/perfusion

SHP type 2: hypoxémie sévère + communication AV (shunt anatomique)

Intérêt diagnostique si **PaO₂ < 150mmHg** sous 100% oxygène ? (TDM)

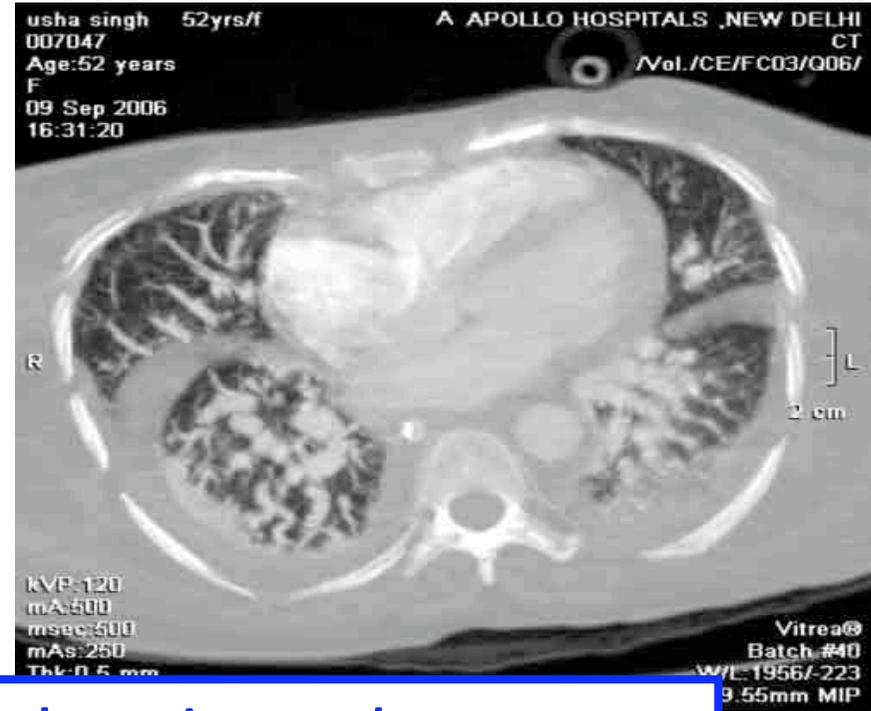
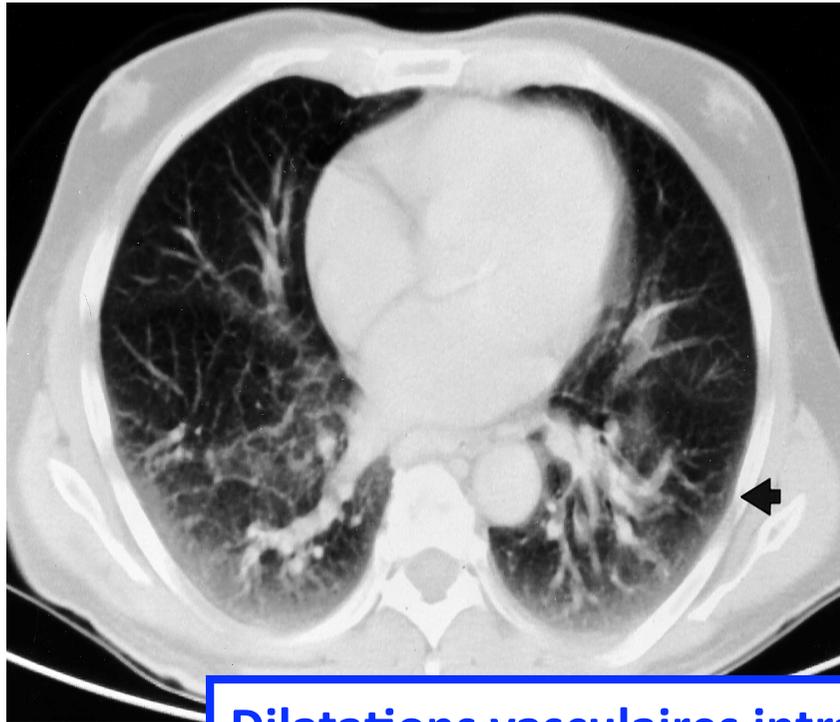
Intérêt thérapeutique = embolisation de malformations AV

TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE

Exclusion des **diagnostics différentiels**

Visualisation de **shunts anatomiques** (SHP type 2)

Visualisation des dilatations aux bases



Dilatations vasculaires intrapulmonaires aux bases



AUTRES EXAMENS PARACLINIQUES

Eliminer les diagnostics différentiels

RADIOGRAPHIE DE THORAX = normale

Aspécifique

Opacités réticulomicronodulaires (35 à 52%)

Anomalies aux bases

EFR : normal

Σ restrictif aspécifique

Diminution de la DLCO

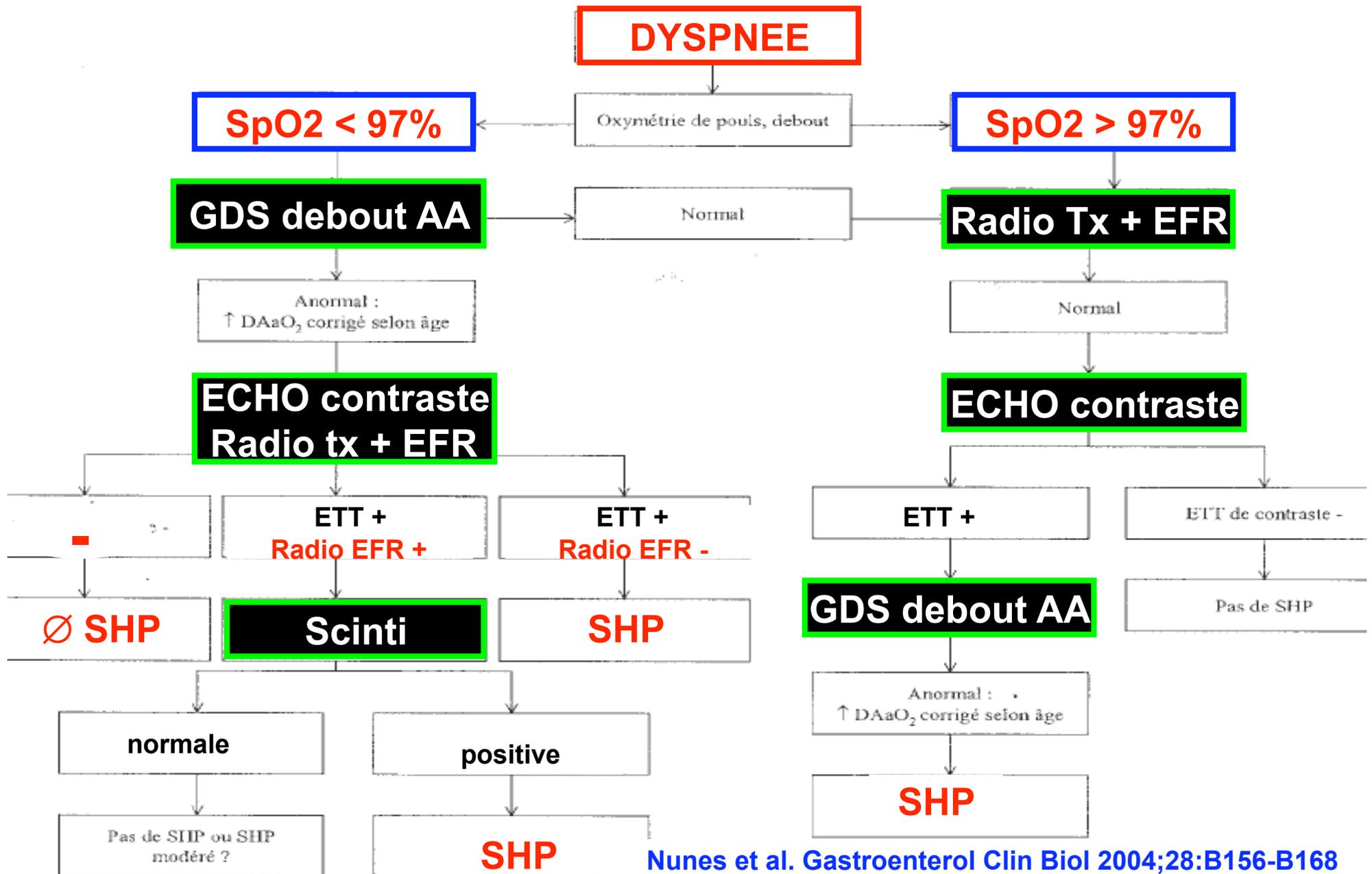
Aspécifique



Figura 1 – Radiografia de tórax na chegada: infiltrado intersticial em metades inferiores.

RECHERCHER PATHOLOGIE CARDIAQUE/RESPIRATOIRE ASSOCIEE

ALGORITHME DECISIONNEL



DEGRE DE SEVERITE

SEVERITE influence LA **SURVIE**
INDICATION et **RISQUE** **TRANSPLANTATION HEPATIQUE**

Gradient alvéolo-capillaire en O₂ en AA ≥ 15 mmHg

Légère = PaO₂ ≥ 80 mmHg

Modérée = $80 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 \leq 60 \text{ mmHg}$

Sévère = $60 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 \leq 50 \text{ mmHg}$

Très sévère = PaO₂ ≤ 50 mmHg

**Pas de relation entre sévérité:
syndrome hépatopulmonaire et pathologie hépatique (CHILD, MELD)**

EVOLUTION NATURELLE

Aggravation rapide malgré stabilité pathologie hépatique
Pronostic sombre

Pas de recommandation pour la surveillance

Krowka et al. Chest 1993

SURVIE = 41% à 2.5 ans

Schenk et al. Gut 2002

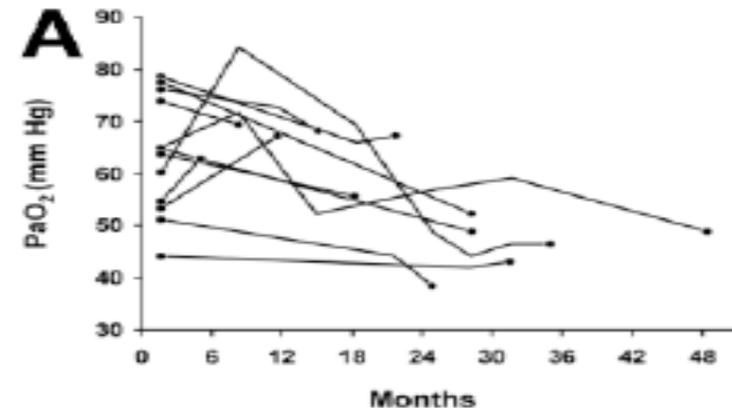
Valeur pronostique majeure sur la mortalité: **hypoxémie** et **Child C**

Survie moyenne = 10.6 mois (vs 40.8 mois cirrhotique sans SHP)

Mortalité liée à la **dysfonction hépatique** (rarement par hypoxémie sévère)

Swanson et al. Hepatology 2005

↓ **PaO₂ chez 86% des malades sur 1 an**
(en moyenne 5 mmHg/an)



TRAITEMENT

=

TRANSPLANTATION HEPATIQUE



THERAPEUTIQUE **traitement médical**

AUCUN TRAITEMENT MEDICAL EFFICACE

almitrine, bétabloquant, inhibiteurs COX, préparation garlique, glucocorticoïdes, cyclophosphamide, NO inhalé, inhibiteurs de CO et Somatostatines, indométhacine, aspirine

Poudre d'ail : améliorer hypoxémie et dyspnée ?

Abrams et al. J Clin Gastroenterol **1998** = 15 malades $\text{PaO}_2 < 70$ (2-3g /J)

6 améliorations ($\uparrow \text{PaO}_2$ de 10mmHg, $\downarrow \text{DA-aO}_2 > 10\text{mm}$)

Répondeurs: jeune et shunt moindre

Bleu de méthylène IV : inhibiteur de guanylate cyclase ($\uparrow \text{NO}$)

Schenk et al. Ann Intern Med **2000** = 7 malades $\text{PaO}_2 < 60$ (3mg/Kg en 15 min)

$\uparrow \text{PaO}_2$ de 16 mmHg et /ou $\downarrow \text{DA-aO}_2 > 19$ mm en moyenne (max H5)

Amélioration syndrome hyperkinétique et schunt

Antibiothérapie : rôle translocation bactérienne (endotoxine) $\uparrow \text{NO}$

Norfloxacine au long cours (**Rabiller** Am J Respir Crit Care Med **2002**)

THERAPEUTIQUE AUTRES

- **OXYGENOTHERAPIE continue 24h/24h** symptomatique
PaO₂ < 60mmHg au repos ou désaturation à l'effort
- **TIPS** : quelques cas (Lasch et al. Liver Transplant 2001)
Pourrait améliorer SHP en diminuant hypertension portale
Indications ? **en attente de TH, ttt palliatif**
Risque: ↑ hypercinésie circulatoire, vasodilatation pulmo
- **CAVOPLASTIE** au ballonnet
Indication ? **Budd chiari** (De BK et al. Gastroenterology 2002)
- **EMBOLISATION** par coil:
Indication ? **communications AV** (↑PaO₂ temporairement)

TRANSPLANTATION HEPATIQUE

CI absolue => CI relative => INDICATION

Recommandations United Network For Organ Sharin

PaO₂ <60 mmHg = critère prioritaire pour TH (points d'exception)

Critères d'inscription sur liste : PAS de recommandation

Justification au cas par cas dans les centres experts

Pas de justification d'une double transplantation

Problème:

SHP peu sévère/symptomatique et pas indication hépatique

Dépistage systématique en bilan pré-transplantation

PRONOSTIC POST TRANSPLANTATION

Miguel R. Arguedas, HEPATOLOGY, January 2003

Analyse rétrospective = 2 centres de transplantation

But = **facteurs prédicteurs du devenir post Transplantation**

24 cirrhoses avec SHP

Échocardiographie de contraste positive

PaO₂ < 70 mmHg ou gradient > 20 mmHg

Scintigraphie > 6%

Transplantation hépatique orthotopique = février 1994 à mars 2001

Age moyen = 50 ± 14 ans

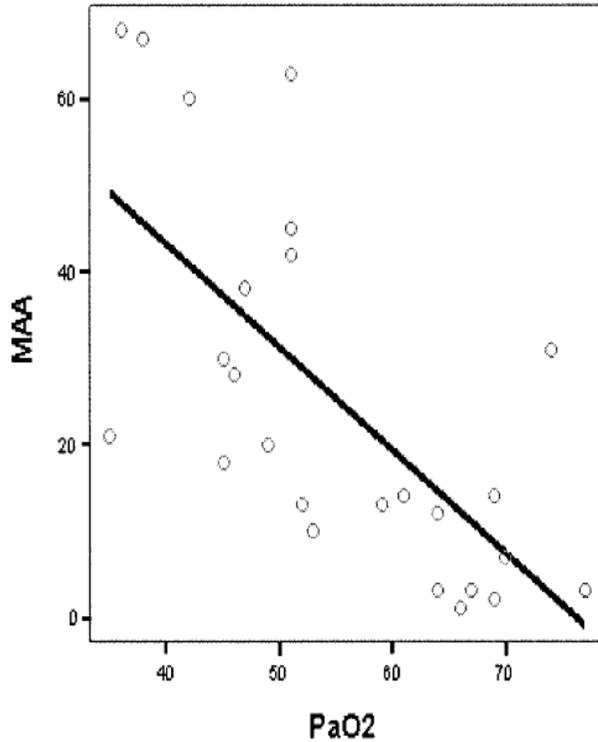
14 Femmes = 58%

29% cryptogénique, 25% alcool, 17% VHC

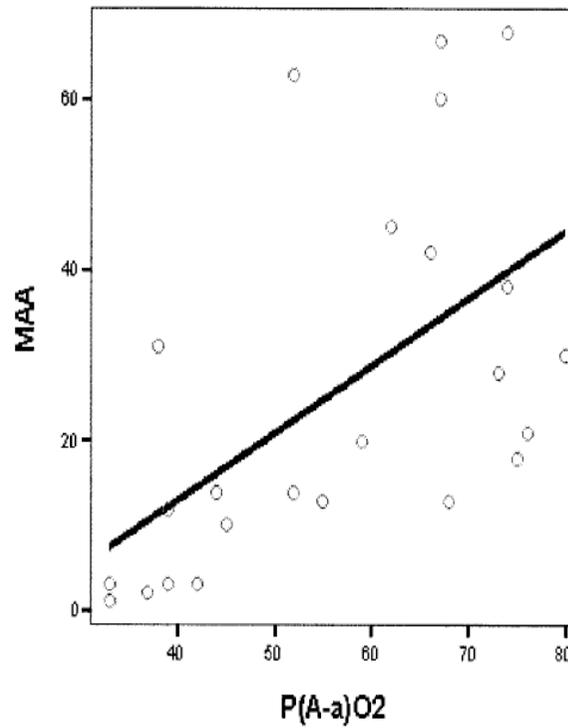
88% child B ou C

	Overall	Controls	(HPS) No OLT	(HPS) OLT	<i>p</i> **
N (%)	61	77	37 (61)	24 (39)	
Age (yr ± SD)	50.6 ± 12.6	52.5 ± 9.4	54.2 ± 8.5	44.8 ± 14.6	.003
Males (%)	31 (51)	38 (49)	22 (59)	9 (38)	.12
Cause of cirrhosis (%)					
Alcohol	20 (33)	24 (32)	18 (49)	2 (8)	.01
Cryptogenic	10 (16)	13 (17)	5 (14)	5 (21)	.49
Hepatitis C virus	8 (13)	10 (13)	5 (14)	3 (13)	.9
Primary biliary cirrhosis	5 (8)	8 (10)	3 (8)	2 (8)	.9
Autoimmune hepatitis	6 (10)	8 (10)	3 (8)	3 (13)	.67
Others	12 (20)	14 (18)	3 (8)	9 (38)	.32
Total bilirubin (mg/dL)	2.9 ± 1.4	4.2 ± 4.5	3.2 ± 1.7	2.6 ± 0.9	.16
Serum creatinine (mg/dL)	0.9 ± 0.2	1.03 ± .2	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	.42
INR	1.39 ± 0.4	1.31 ± .3	1.46 ± 0.4	1.32 ± 0.3	.25
Child-Turcotte-Pugh (%)	SEVERITE HEPATIQUE ET PULMONAIRE IDENTIQUE				
A	2 (3)	5 (6)	1 (3)	1 (4)	.9
B	28 (46)	33 (43)	18 (49)	10 (42)	.61
C	31 (51)	39 (51)	18 (49)	13 (54)	.79
MELD score	14 ± 2.8	14 ± 5.2	14 ± 2.9	13 ± 2.7	.17
PaO ₂ upright (mm Hg)	54 ± 15	91 ± 10*	53 ± 14	57 ± 17	.32
A-a PO ₂ gradient	55 ± 20	11 ± 10*	57 ± 18	53 ± 21	.36

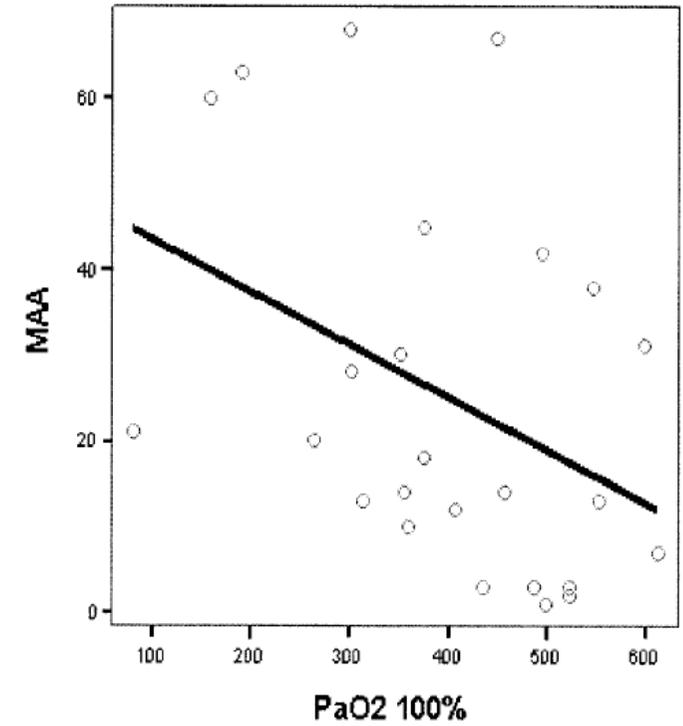
CORRELATION SHUNT et HYPOXEMIE



**Perfusion
et PaO2**



**Perfusion
et D(A-a)O2**



**Perfusion
et PaO2
ss 100%O2**

DEVENIR APRES TRANSPLANTATION

7 décès dans les 10 semaines

17 survie = 71%

USI = < 7j (14), 7-14 j (2) , 70 j(1)

12 avaient PaO₂ > 75mmHg à M6

A 1 an les 17 avaient PaO₂ > 75mmHg

Table 2. Number of Days From OLT and Death and Cause of Death in Patients With HPS

Patient No.	Time of Death (Days After OLT)	Cause of Death
1	71	Sepsis, pulmonary hypertension
2	28	Respiratory failure, intracranial hemorrhage
3	24	Respiratory failure
13	60	Pneumonia, respiratory failure
14	71	Sepsis, respiratory failure
16	3	Myocardial infarction
21	60	Atrial fibrillation, cerebrovascular accident

Table 3. Comparison of Demographic and Clinical Variables Between Survivors and Nonsurvivors After OLT

	Alive	Expired	P
Age	50 ± 13	53 ± 17	NS
Child-Pugh Score	9 ± 2	9 ± 1	NS
PaO ₂ (FiO ₂ = 21%)	59 ± 10	43 ± 7	.001
PaO ₂ (FiO ₂ = 100%)	408 ± 123	356 ± 159	NS
P(A-a)O ₂	49 ± 14	70 ± 8	.002
MAA (%)	18 ± 20	41 ± 20	.018

PREDICTION MORTALITE POST- TRANSPLANTATION

Table 4. Test Performance Characteristics in Predicting Mortality After Liver Transplantation

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR +
PaO₂ (Room Air)					
≤50 mm Hg	86	82	67	93	4.85
≤60 mm Hg	100	53	47	100	2.13
≤70 mm Hg	100	12	32	100	1.13
MAA					
≥10%	100	35	39	100	1.55
≥20%	100	76	64	100	4.25
≥30%	71	82	63	88	4.05
PaO ₂ ≤50 mm Hg (Room Air) + MAA ≥20%	86	88	75	94	7.29
PaO ₂ ≤60 mm Hg (Room Air) + MAA ≥20%	100	76	63	100	4.25
PaO₂ en 100%	29%	88%	50%	75%	

PRONOSTIC POST TRANSPLANTATION

Karen L. Swanson, HEPATOLOGY, May 2005

Analyse rétrospective = Mayo Liver Transplantation Clinic
De 1985 à 2002 = Tous SHP

Hépatopathie avec hypertension portale
Échocardiographie de contraste positive
PaO₂ ≤ 70mmHg ou gradient >20 mmHg

61 patients avec SHP

Age moyen = 51 ans (12 à 70 ans)

30 Femmes = 49%

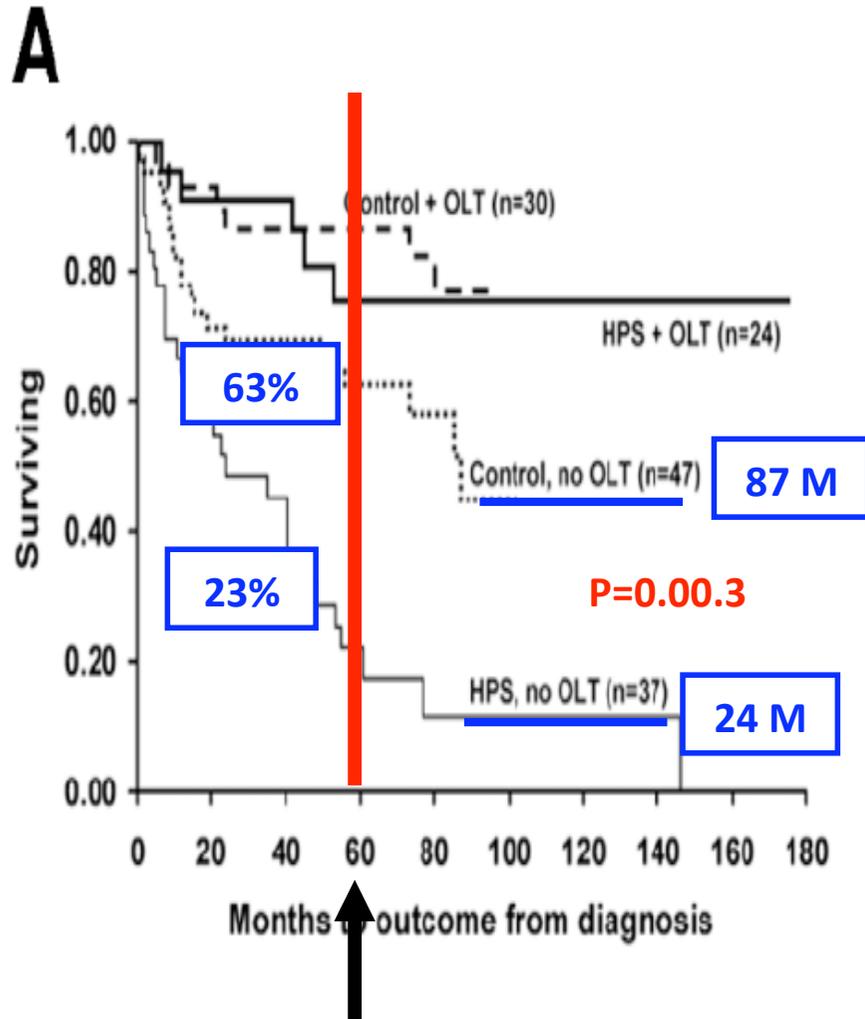
Temps médian DG foie - DG poumon = 14 mois

24 TH = 39%

37 candidats potentiels non TH = 61%

SEVERITE HEPATIQUE ET PULMONAIRE IDENTIQUE

MORTALITE POST TRANSPLANTATION



5 ans

5 morts = 21% (tous à 6 mois)
29 morts = 78% non Transplantés

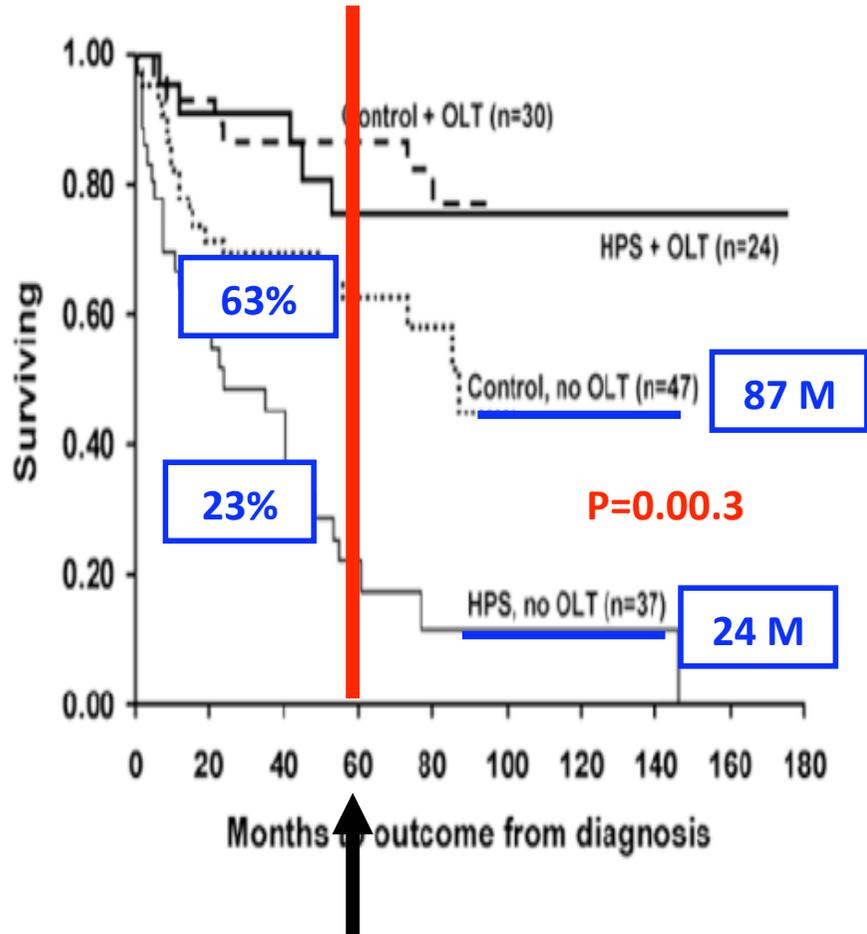
PaO₂ décès = 48 mmHg
PaO₂ vivants 63 mmHg (p < 0,001)

Non Transplantés (décès)
49 mmHg vs 68 mmHg (p=0,005)

Transplantés (décès)
41 mmHg vs 61 mmHg (p<0,01)

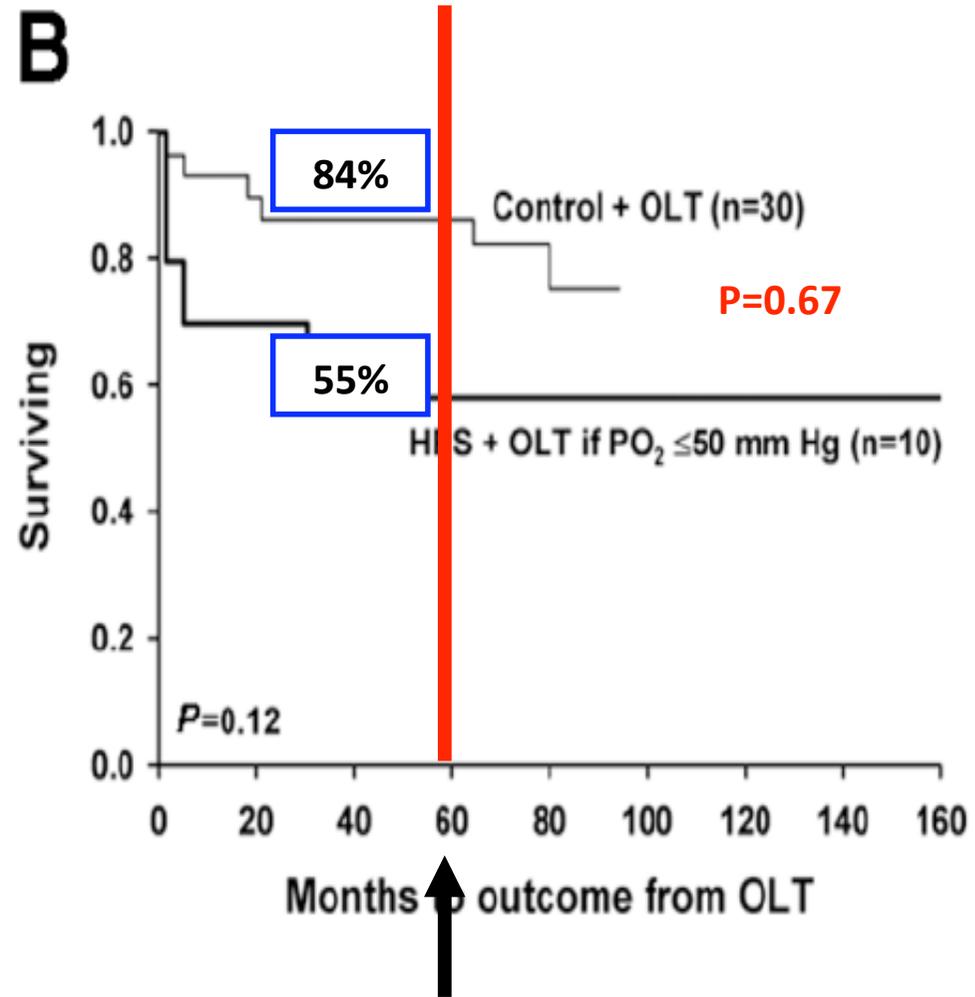
ANALYSE DE SURVIE A 5 ANS

A



5 ans

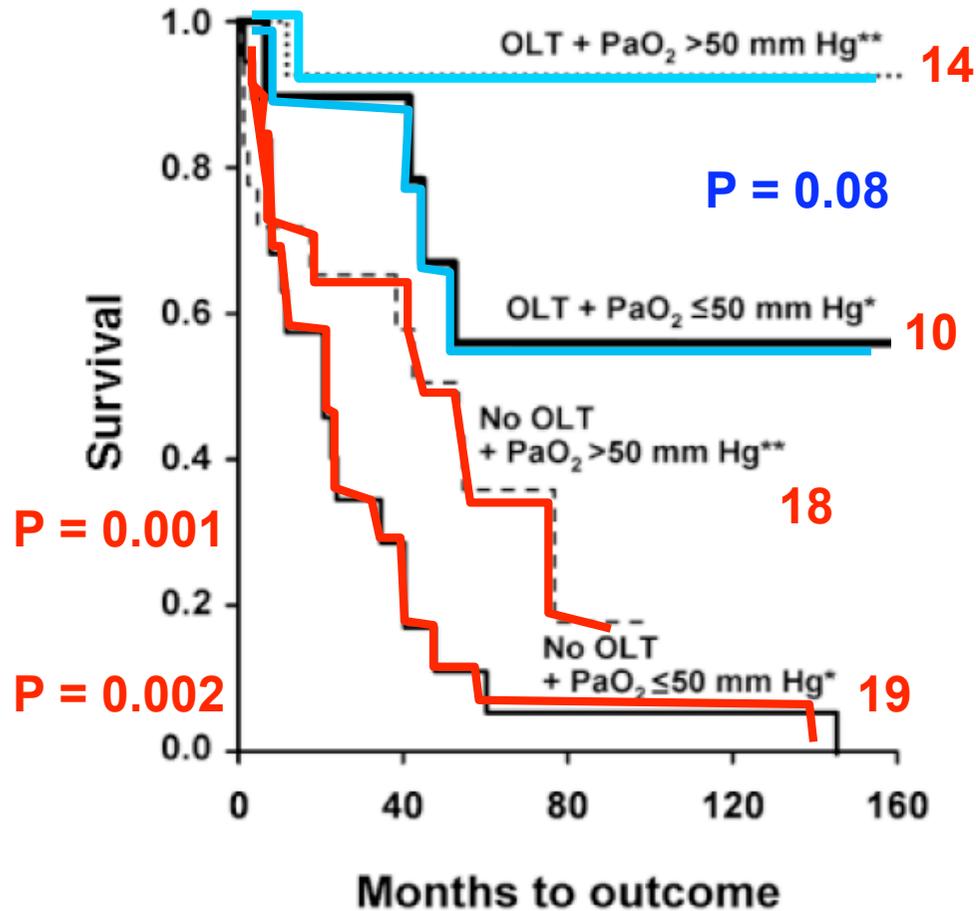
B



5 ans

ANALYSE DE SURVIE EN FONCTION PaO2 INITIAL

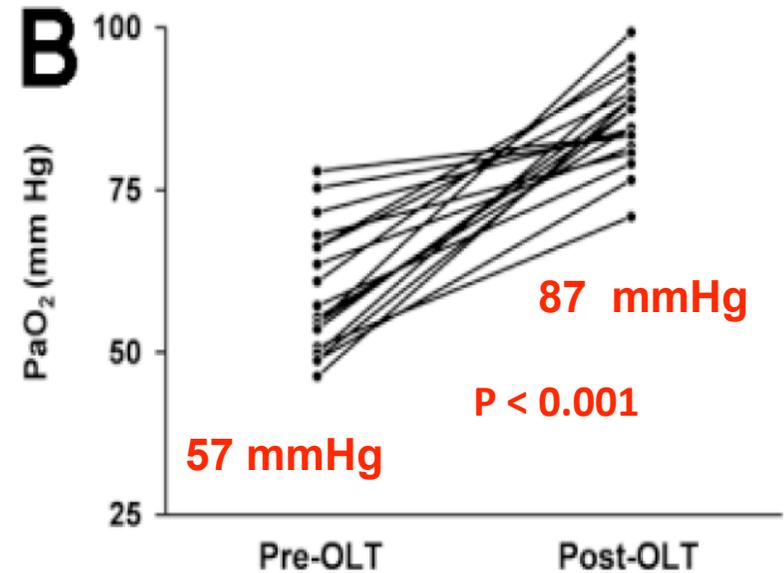
50 mmHg



TH 24 et Ø TH 37

EVOLUTION PaO2

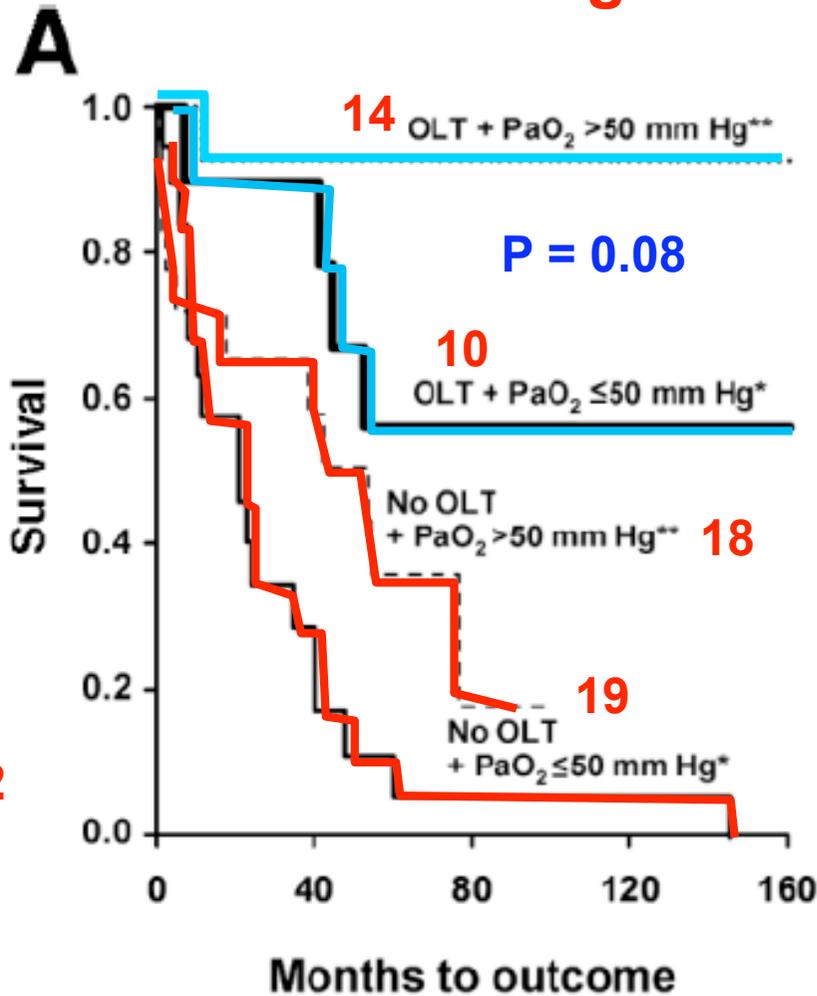
18 malades



À M12
PaO2 et scinti N

ANALYSE DE SURVIE EN FONCTION PaO2 INITIAL

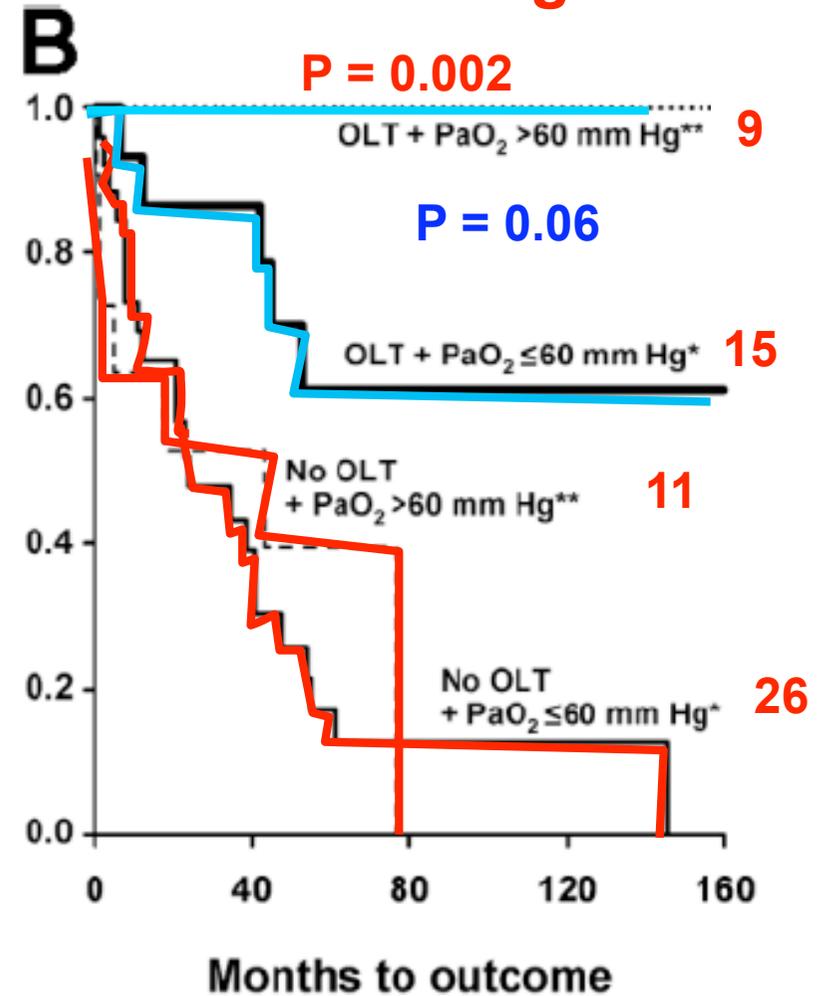
50 mmHg



P = 0.001

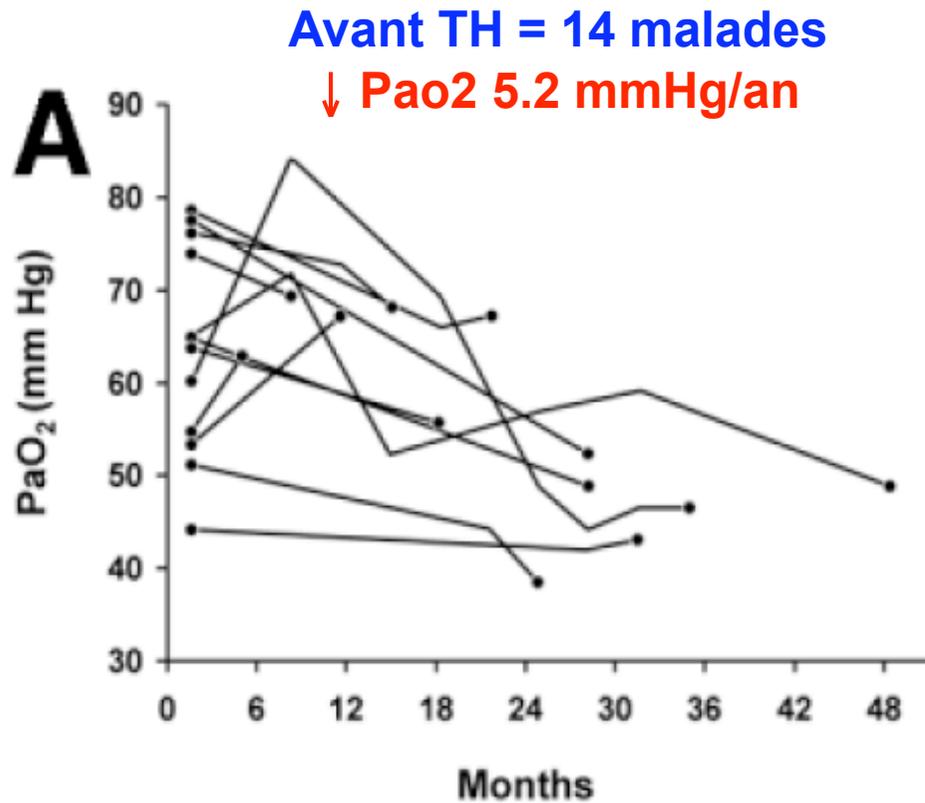
P = 0.002

60 mmHg

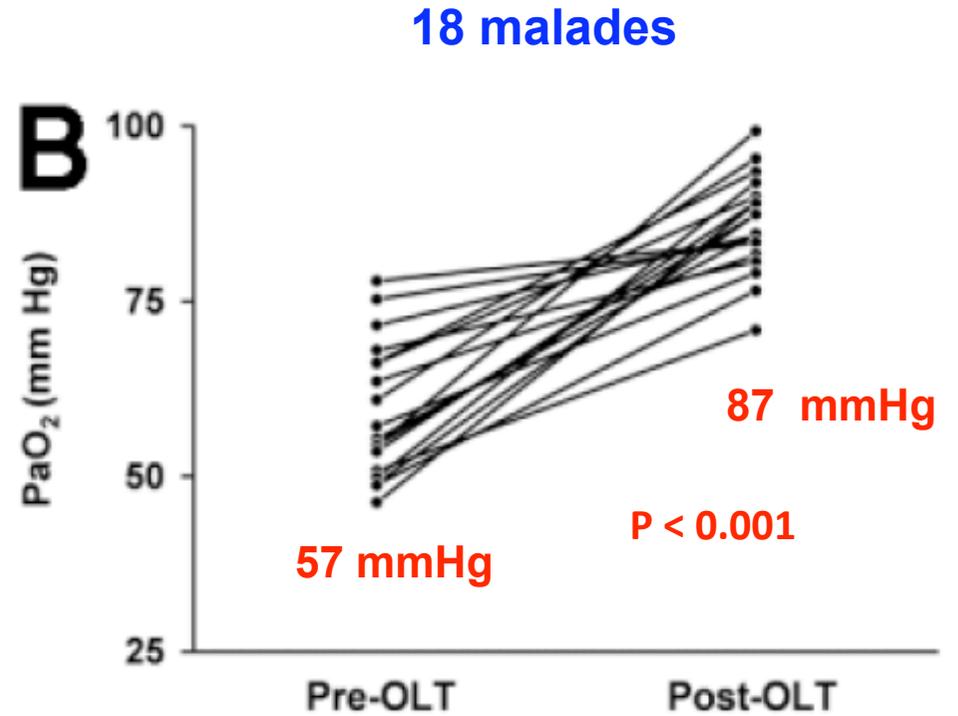


TH 24 et Ø TH 37

EVOLUTION PaO₂ AVANT/APRES TRANSPLANTATION



3 morts avant TH
 2 morts après TH
 8 survivants
 1 liste d'attente



À M12
 PaO₂ et scinti N

COMPLICATIONS POST-TH

EGAWA H et al. transplantation 1999

n	21	
Gender	6 M and 15 F	
Disease	Biliary atresia in all patients	
Age (years)	2.4–33 ^a	12.7 ^b
Total bilirubin (mg/dl)	1.4–26.2	4.8
Hematocrit (%)	25.7–58.1	38.2

^a Range.

^b Median.

			Mild (%) (n=5)	Moderate (%) (n=6)	Severe (%) (n=10)	P	
Digital clubbing (yes/no)	16/5	Clinical signs					
Dyspnea (yes/no/unknown)	13/7/1	Digital clubbing	60	67	100	0.1017	
Orthodeoxia (yes/no)	16/5	Dyspnea	60	33	80	0.0839	
		Orthodeoxia	10	100	90	0.0030	
Shunt ratio (%)	9–61.1 ^a	33.3 ^b	Complications				
PaO ₂ in room air (mmHg)	34.9–118.0	56.5	Wound infection	80	67	80	0.8106
PaO ₂ in 100%O ₂ (mmHg)	43.5–487.3	162	Bile leak	20	0	40	0.1864
Period of dyspnea before Tx ^c (mo)	0–84	7	Portal vein thrombosis	0	0	20	0.2965
Period for resolution after Tx (mo)	0.25–32	1	Intracranial vascular complication	0	0	20	0.2965
			Outcome				
			Actuarial 1 year survival	80	66	50	NS ^a

^a Range.

^b Median.

^c Tx, transplantation.

^a Wilcoxon test.

RESULTATS TRANSPLANTATION

MORTALITE/MORBIDITE A RETENIR

Amélioration/guérison du SHP dans 80%

Même si hypoxémie profonde

Amélioration peut être très longue (12 mois voire 48 mois)

Aggravation transitoire de l' hypoxémie (56,5%)

Post-opératoire précoce (intense/réfractaire)

Associée à une PaO₂ pré-opératoire basse

Traitement par NO, tredenlenburg ?

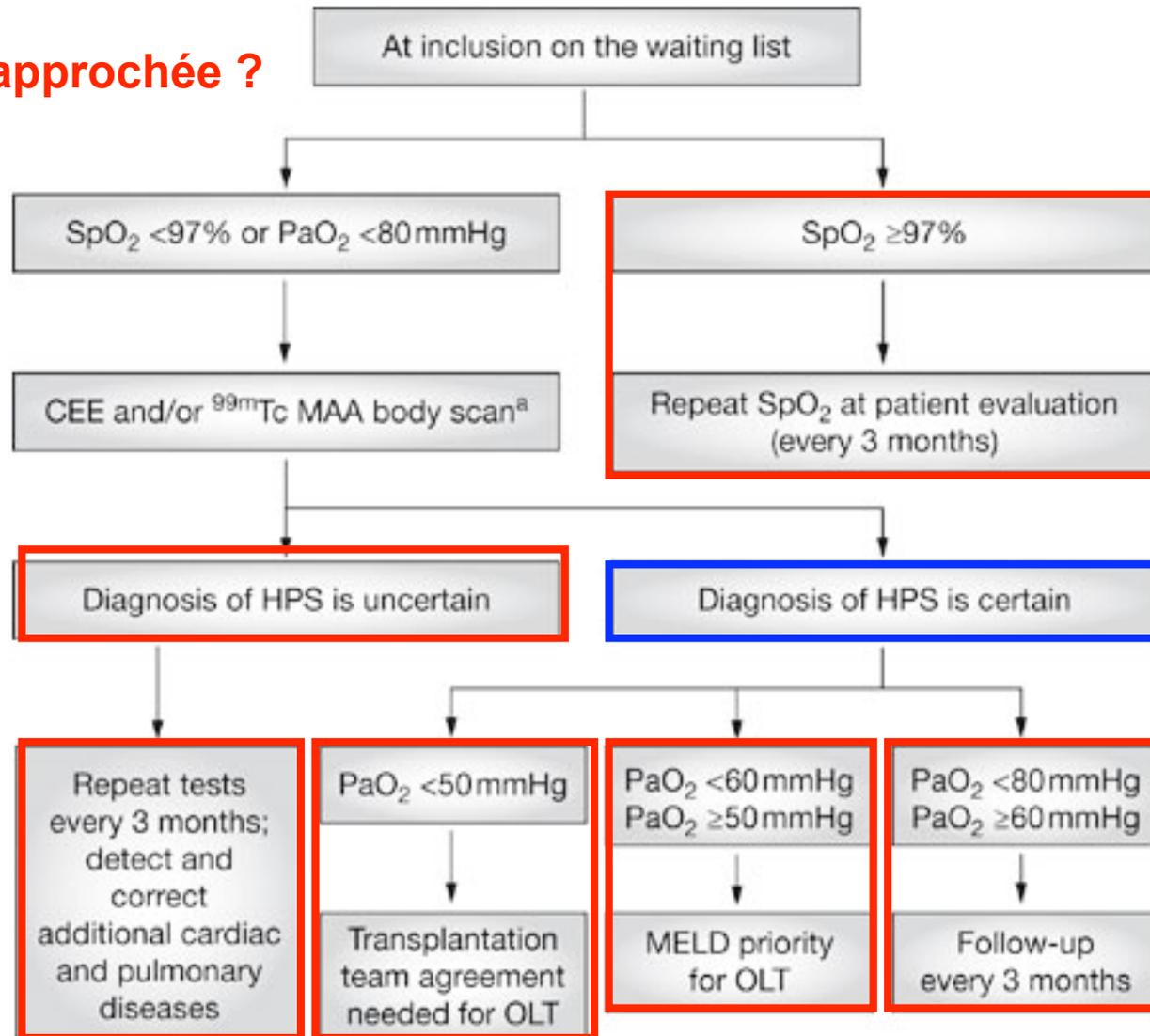
SEVRAGE le plus rapide possible même si hypoxémie

Complications précoces particulières EGAWA H et al. transplantation 1999

AVC ischémique/hémorragique, infectieuses, biliaires, thrombose V porte

PRISE EN CHARGE AVANT TRANPLANTATION

Surveillance rapprochée ?



CONCLUSION

PATHOLOGIE GRAVE ET SOUS-ESTIMEE

DYSPNEE + hépatopathie (HTP) = syndrome hépatopulmonaire ?

**SpO2 + GDS + ETT de contraste
Dépister précocément**

RECHERCHER PATHOLOGIE CARDIAQUE/RESPIRATOIRE ASSOCIEE

TRANPLANTATION HEPATIQUE

Facteurs de risque en pré-opératoire : GDS + scintigraphie

Une hypoxémie même profonde ne doit pas être une CI

Dépistage systématique en bilan pré-transplantation

Prise en charge multidisciplinaire

Hépatologue, pneumologue, transplanteur, anesthésie réanimateur

MERCI