

Cirrhose décompensée : quel rôle pour les statines et la rifaximine ?

Dr Bernard-Alex Gauzere | 04 Avril 2025 JIM

L'essai LIVERHOPE évalue l'impact des statines et de la rifaximine sur la survenue d'une insuffisance hépatique aiguë et de complications hépatiques dans la cirrhose décompensée. Une étude riche en enseignements, mais sans bénéfice démontré sur la survie.

La cirrhose décompensée est caractérisée par des complications telles que l'ascite, l'encéphalopathie hépatique, les saignements variqueux, les infections bactériennes ou l'insuffisance rénale aiguë. Les patients qui présentent une décompensation sont généralement atteints d'une hépatopathie classée dans les groupes de gravité de la classe B ou de la classe C de Child-Pugh, la classe C indiquant une gravité supérieure.

L'insuffisance hépatique aiguë sur insuffisance hépatique chronique (IHA-IHC) se caractérise par une défaillance multiviscérale dans un contexte d'inflammation systémique accrue, qui mène au décès. Actuellement, il n'existe pas de traitement efficace pour prévenir les complications graves de la cirrhose hépatique.

Les statines et la rifaximine dans la cirrhose, quel rationnel ?

Les statines (inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase) réduisent le taux de cholestérol sérique et possèdent également des effets pléiotropes en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, ce qui en fait une option intéressante dans le traitement de la cirrhose décompensée.

Elles réduiraient la pression portale chez les cirrhotiques, la survenue de complications et augmenteraient le taux de survie, selon certaines études. Néanmoins, les résultats de celles-ci sont parfois contradictoires.

La cirrhose se caractérise également par des anomalies du microbiome intestinal, une perméabilité accrue de la muqueuse intestinale et une translocation bactérienne accrue. Ces altérations sont associées à des

complications telles que l'encéphalopathie hépatique, l'infection bactérienne et l'IHA-IHC.

La rifaximine, un antibiotique peu absorbé doté d'une activité antibactérienne à large spectre, réduit le risque de récurrence de l'encéphalopathie hépatique et module le microbiome intestinal.

Un essai randomisé de phase 3

L' [étude](#) LIVERHOPE (essai de phase 3 en double aveugle, contrôlé par placebo, chez des cirrhotiques décompensés mené dans 14 hôpitaux européens, entre janvier 2019 et décembre 2022) visait à déterminer si l'association de simvastatine et de rifaximine pouvait réduire la survenue de l'IHA-IHC ainsi que d'autres complications chez les cirrhotiques décompensés.

Les patients avaient été assignés au hasard à recevoir de la simvastatine, 20 mg/j, et de la rifaximine, 1200 mg/j, (n = 117), ou un placebo d'apparence identique (n = 120) pendant 12 mois en plus du traitement standard, stratifié en fonction de la classe B ou C de Child-Pugh.

Le principal critère d'évaluation était l'incidence des complications sévères de la cirrhose associées à une défaillance d'organe répondant aux critères d'IHA-IHC. Les résultats secondaires comprenaient la transplantation ou le décès, et un critère composite de complications de la cirrhose (ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragie variqueuse, insuffisance rénale aiguë, infection).

Forte prédominance d'hommes porteurs de cirrhoses éthyliques

Parmi les 237 participants inclus (classe B de Child-Pugh : n = 194 ; classe C de Child-Pugh : n = 43), 72 % étaient des hommes, d'âge moyen de 57 ans. Aucune différence n'a été observée entre les groupes en termes de développement d'une d'IHA-IHC : 21 [17,9 %] participants du groupe traitement *vs* 17 [14,2 %] dans le groupe placebo (rapport de risque RR, 1,23 [IC à 95 %, 0,65 à 2,34] ; p = 0,52).

Les résultats en termes de transplantation ou de décès n'étaient pas non plus différents (18,8 % *vs* 24,2 % ; RR 0,75 [0,43 à 1,32] ; p = 0,32), ni en ce qui concerne les complications de la cirrhose (42,7 % *vs* 45,8 % ; RR 0,93 [0,63 à 1,36] ; p = 0,70).

L'incidence des effets indésirables a été similaire dans les deux groupes (426 *vs* 419 ; $p = 0,59$), mais 3 patients du groupe traité (2,6 %) ont développé une rhabdomyolyse.

Une étude très instructive, mais avec des limites

LIVERHOPE n'a pas montré que l'ajout de la simvastatine et de la rifaximine au traitement standard réduit la survenue de l'insuffisance hépatique aiguë sur insuffisance hépatique chronique chez les patients cirrhotiques décompensés présentant un risque élevé de complications.

De plus, cette association n'a eu aucun effet sur les autres complications de la cirrhose, la survie ou les tests de la fonction hépatique. Ces résultats ne recommandent donc pas l'utilisation de la rifaximine autrement que dans la prévention de la récurrence d'encéphalopathie hépatique.

Certaines limites doivent être prises en compte. Tout d'abord, la plupart des patients présentaient une cirrhose d'origine éthylique, alors que la cirrhose était liée à une maladie stéatosique du foie associée à un dysfonctionnement métabolique pour moins d'un cinquième d'entre eux, et une proportion encore plus faible avait une cirrhose associée à une hépatite C ou B.

Par conséquent, il n'est pas certains que les mêmes résultats s'appliqueraient à une population présentant un pourcentage plus élevé de cirrhoses autres qu'éthylées. De plus, la dose de 20 mg/j de simvastatine, se situe dans la fourchette basse des posologies pour les effets hypolipémiants.

Néanmoins, cette dose exerce des effets anti-inflammatoires similaires à ceux de doses plus élevées chez les patients atteints de diabète ou de maladies cardiovasculaires. Enfin, les participants avaient une altération modérée à sévère de la fonction hépatique, et il n'est pas prouvé que ces conclusions s'appliqueraient à des patients ayant une cirrhose moins avancée.