

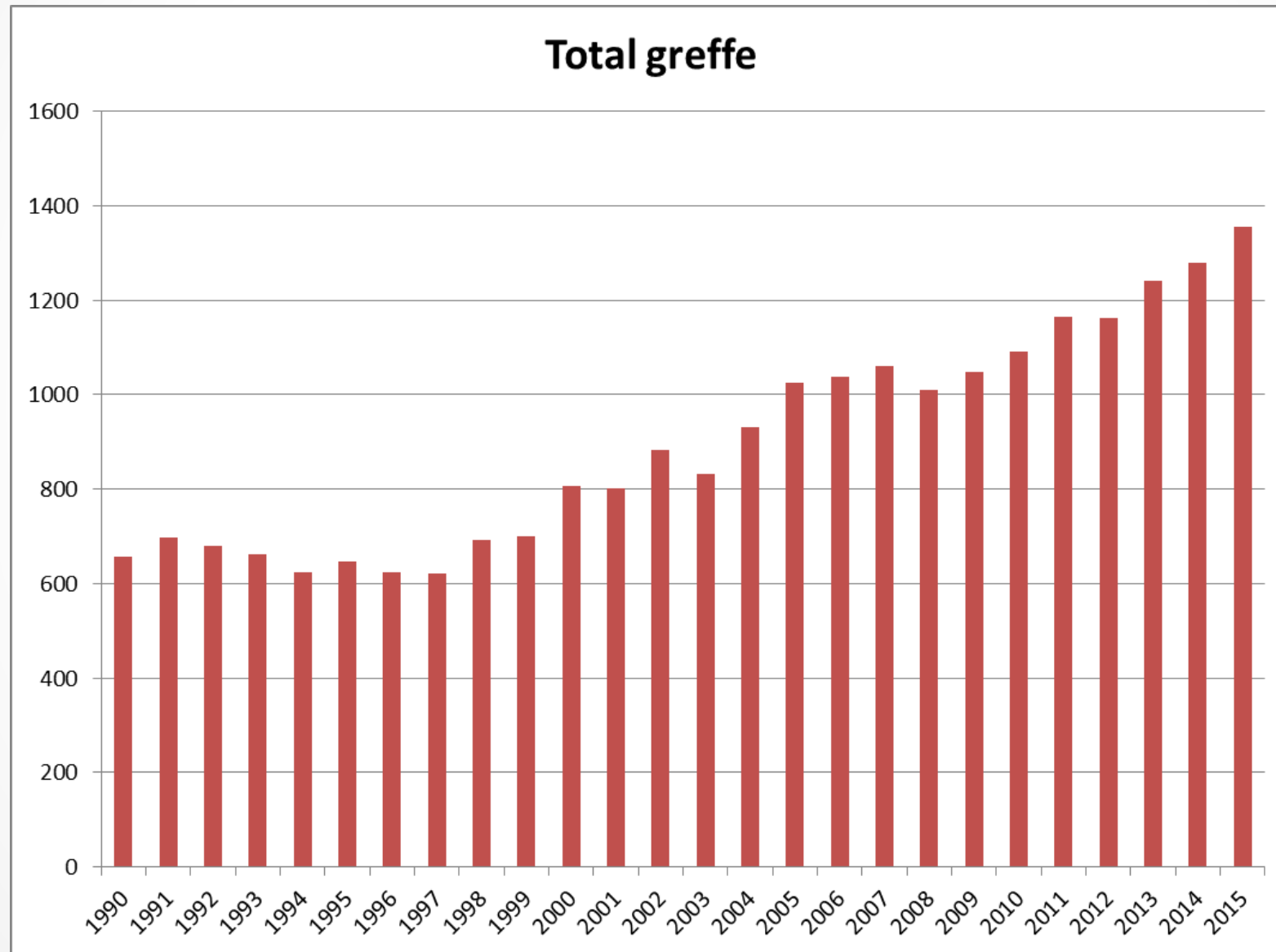
TRANSPLANTATION HEPATIQUE NI TROP TOT NI TROP TARD

Dr Corinne BONNY
Hopital prive La Chataigneraie
Clermont-Ferrand

Objectifs :

1. Connaitre les indications actuelles de greffe en France
2. Savoir évaluer un malade cirrhotique : classification (MELD)
3. Savoir à quel moment adresser/ne pas adresser un malade cirrhotique à un centre de greffe

ETAT DES LIEUX



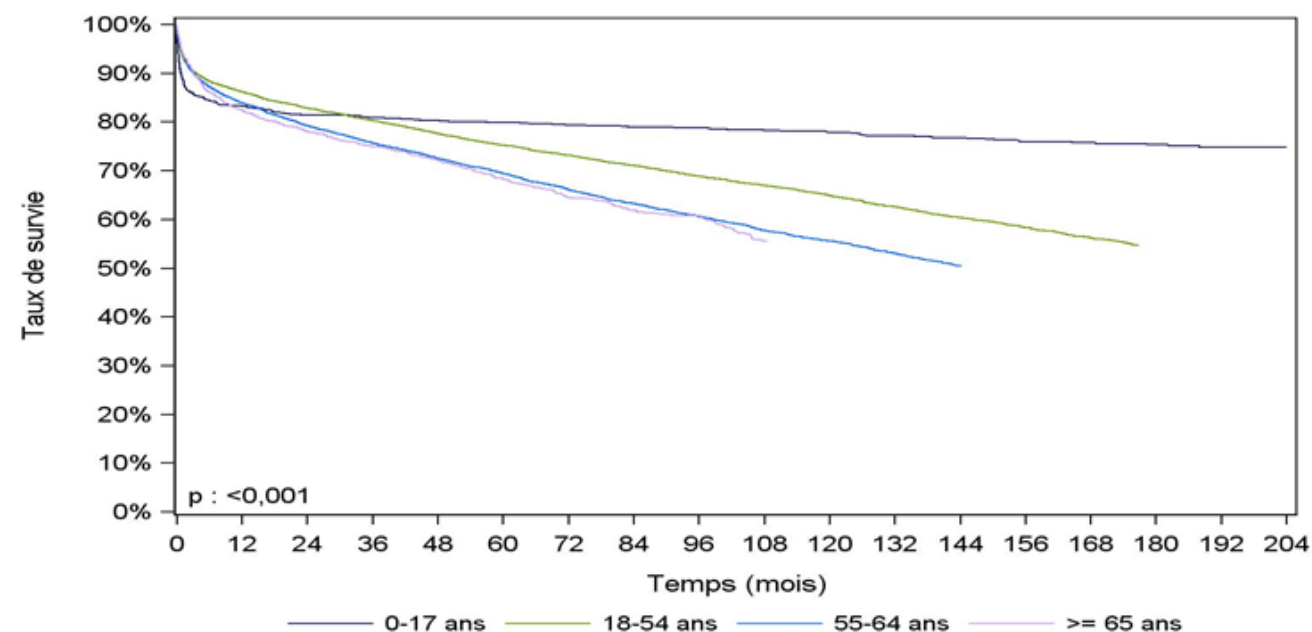
Indications de greffe



Tableau F4. Evolution du nombre de nouveaux inscrits en attente d'une greffe hépatique selon l'indication principale et incidence par million d'habitants (pmh)

Indication	2011			2012			2013			2014			2015			2016		
	N	%	pmh	N	%	pmh	N	%	pmh	N	%	pmh	N	%	pmh	N	%	pmh
Cirrhose alcoolique																		
Cirrhose alcoolique	415	27,1	6,4	483	28,0	7,4	507	27,8	7,7	460	25,7	7,0	487	27,7	7,3	464	25,4	6,9
Cirrhose post-hépatite (B, C ou D)																		
Cirrhose post-hépatite C	139	9,1	2,1	163	9,5	2,5	183	10,0	2,8	124	6,9	1,9	80	4,6	1,2	74	4,1	1,1
Cirrhose post-hépatite B ou B+D	25	1,6	0,4	30	1,7	0,5	31	1,7	0,5	36	2,0	0,5	30	1,7	0,5	39	2,1	0,6
Tumeur hépatique																		
Carcinome hépatocellulaire	412	26,9	6,3	460	26,7	7,0	475	26,1	7,2	552	30,8	8,3	530	30,2	8,0	574	31,5	8,6
Autre tumeur maligne	23	1,5	0,4	24	1,4	0,4	22	1,2	0,3	14	0,8	0,2	19	1,1	0,3	30	1,6	0,4
Autre tumeur bénigne	2	0,1	0,0	2	0,1	0,0	1	0,1	0,0	0	0,0	0	2	0,1	0,0	0	0,0	0
Défaillance hépatique aigue																		
Hépatite fulminante	48	3,1	0,7	53	3,1	0,8	76	4,2	1,2	64	3,6	1,0	76	4,3	1,1	61	3,3	0,9
Autre insuffisance hépatite aigue	19	1,2	0,3	14	0,8	0,2	18	1,0	0,3	27	1,5	0,4	22	1,3	0,3	25	1,4	0,4
Pathologie biliaire																		
Cirrhose d'origine biliaire	34	2,2	0,5	39	2,3	0,6	38	2,1	0,6	40	2,2	0,6	57	3,2	0,9	43	2,4	0,6
Atrésie des voies biliaires	40	2,6	0,6	33	1,9	0,5	35	1,9	0,5	43	2,4	0,6	31	1,8	0,5	32	1,8	0,5
Cholangite sclérosante	35	2,3	0,5	32	1,9	0,5	43	2,4	0,7	44	2,5	0,7	38	2,2	0,6	40	2,2	0,6
Maladie congénitale des voies biliaires	2	0,1	0,0	6	0,3	0,1	6	0,3	0,1	3	0,2	0,0	6	0,3	0,1	2	0,1	0,0
Autre cause																		
Pathologie métabolique	45	2,9	0,7	63	3,7	1,0	48	2,6	0,7	47	2,6	0,7	59	3,4	0,9	68	3,7	1,0
Cirrhose auto-immune	27	1,8	0,4	20	1,2	0,3	37	2,0	0,6	34	1,9	0,5	37	2,1	0,6	30	1,6	0,4
Autre cause de cirrhose	52	3,4	0,8	62	3,6	0,9	49	2,7	0,7	46	2,6	0,7	47	2,7	0,7	63	3,5	0,9
Autre pathologie	79	5,2	1,2	80	4,6	1,2	92	5,0	1,4	115	6,4	1,7	97	5,5	1,5	130	7,1	1,9
Retransplantation élective ou non																		
Retransplantation en urgence	38	2,5	0,6	59	3,4	0,9	41	2,3	0,6	37	2,1	0,6	42	2,4	0,6	45	2,5	0,7
Retransplantation élective	97	6,3	1,5	101	5,9	1,5	120	6,6	1,8	104	5,8	1,6	97	5,5	1,5	104	5,7	1,6
Total	1532	100,0	23,5	1724	100,0	26,3	1822	100,0	27,7	1790	100,0	27,1	1757	100,0	26,4	1824	100,0	27,3

Figure F9. Survie du receveur après greffe hépatique selon l'âge du receveur (1993-2015)**



Classe d'âge (ans)	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
0-17 ans	1541	88,9% [87,2% - 90,4%]	83,2% [81,2% - 85,0%]	79,9% [77,8% - 81,9%]	77,9% [75,6% - 80,0%]	75,3% [72,8% - 77,7%]	NO
nombre de sujets à risque*		1363	1265	940	625	330	
18-54 ans	9517	93,7% [93,2% - 94,1%]	86,2% [85,5% - 86,9%]	75,2% [74,3% - 76,1%]	64,9% [63,8% - 65,9%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		8860	8070	5507	3140	1348	
55-64 ans	6333	94,3% [93,7% - 94,8%]	83,9% [83,0% - 84,8%]	69,4% [68,2% - 70,6%]	55,6% [54,1% - 57,1%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		5928	5213	3033	1405	465	
>= 65 ans	1282	94,3% [92,9% - 95,5%]	82,4% [80,2% - 84,4%]	68,3% [65,4% - 71,0%]	NO	NO	NO
nombre de sujets à risque*		1199	1029	474	164	38	

[] : Intervalle de confiance

NO : non observable

* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun évènement ni censure n'est survenu

** Pour l'année 2015, seuls les patients greffés entre janvier et Juin ont été inclus car pour le 2ème semestre 2015, le pourcentage de suivi post greffe manquant à un an était trop élevé.

ETAT DES LIEUX

Augmentation des nouveaux inscrits (+24 % en 6 ans):

Hépatocarcinome première indication 32 %

Patients de plus de 66 ans (+ 108 % en 5 ans)

Cirrhose alcoolique, deuxième indication en France 25%
(avec ou sans CHC, + HAA) = 40%

Diminution de 30 % des Cirrhoses virales C

Emergence (lente en France) des Cirrhoses dysmétaboliques (<5%)

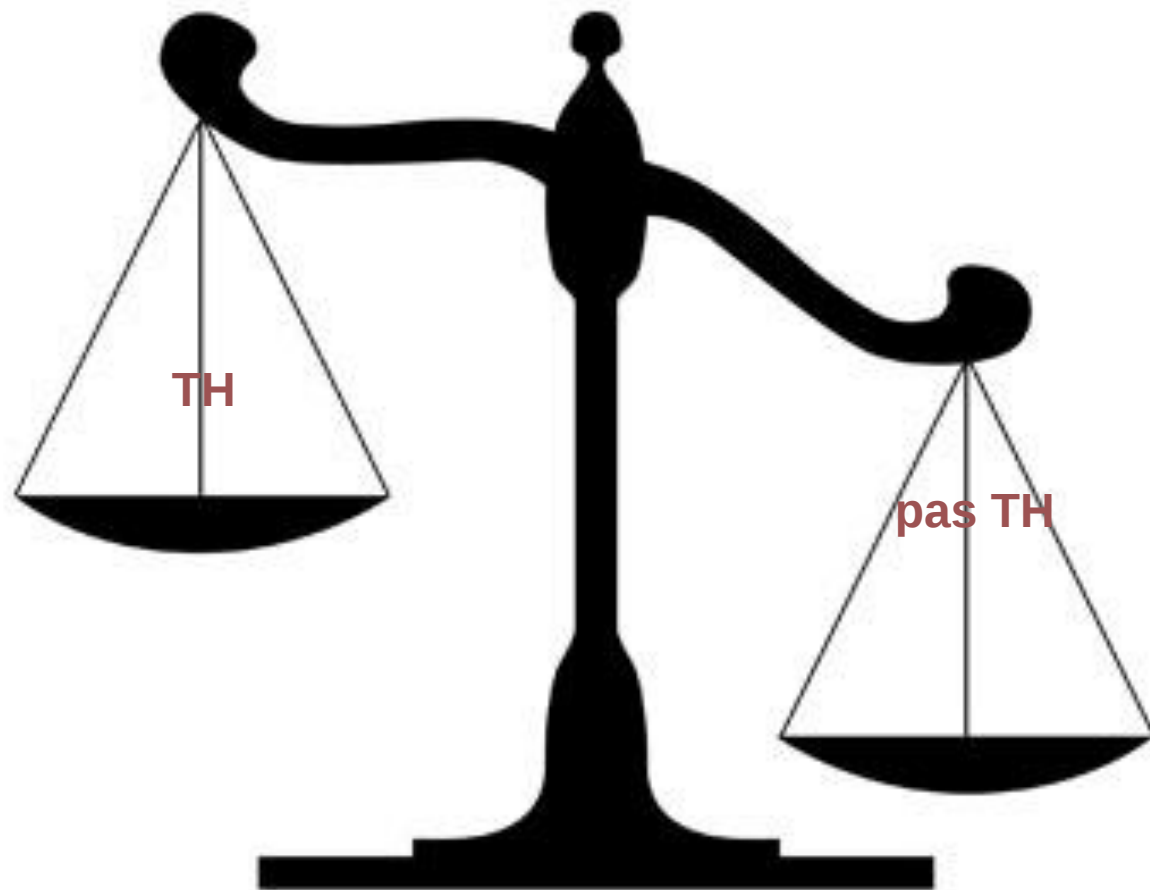
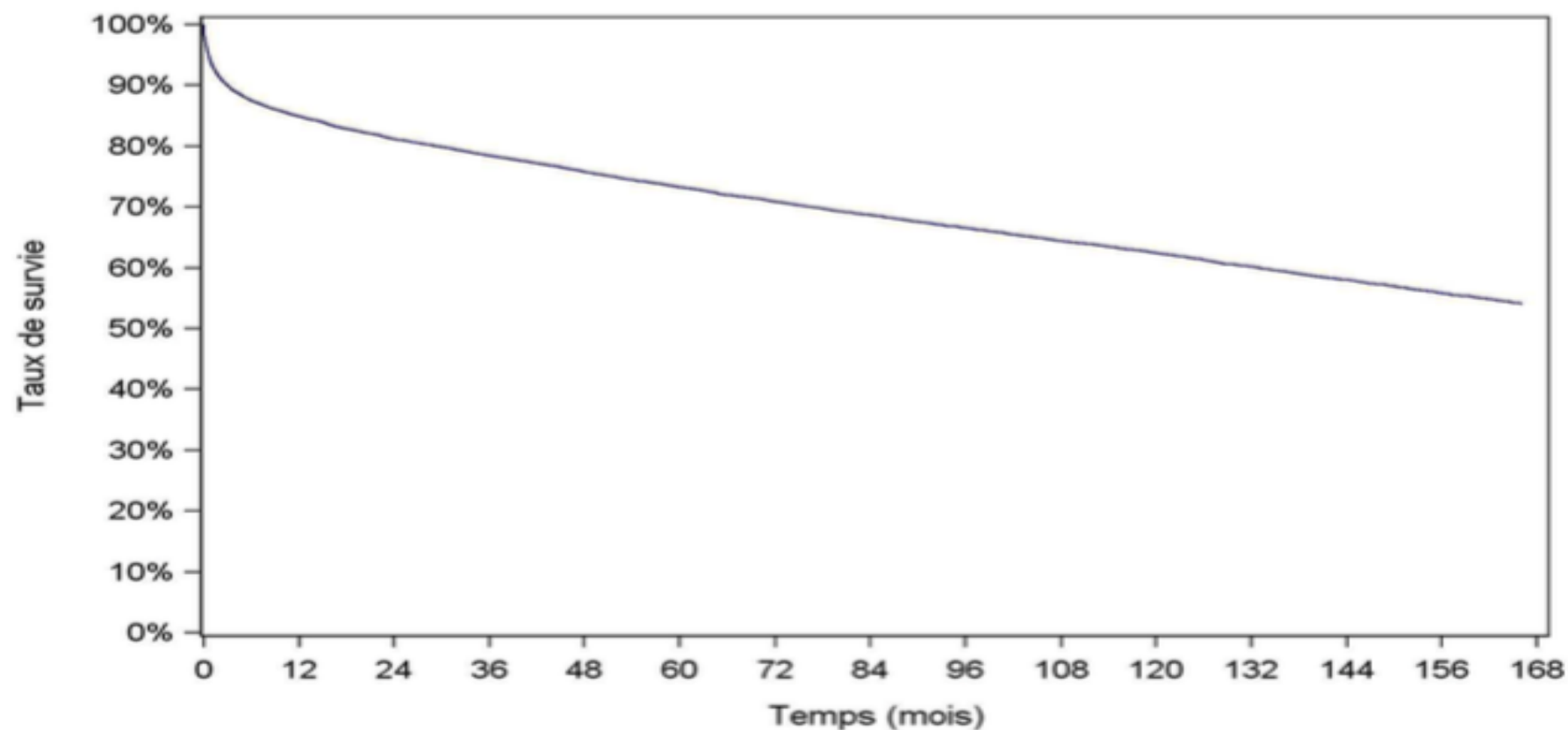
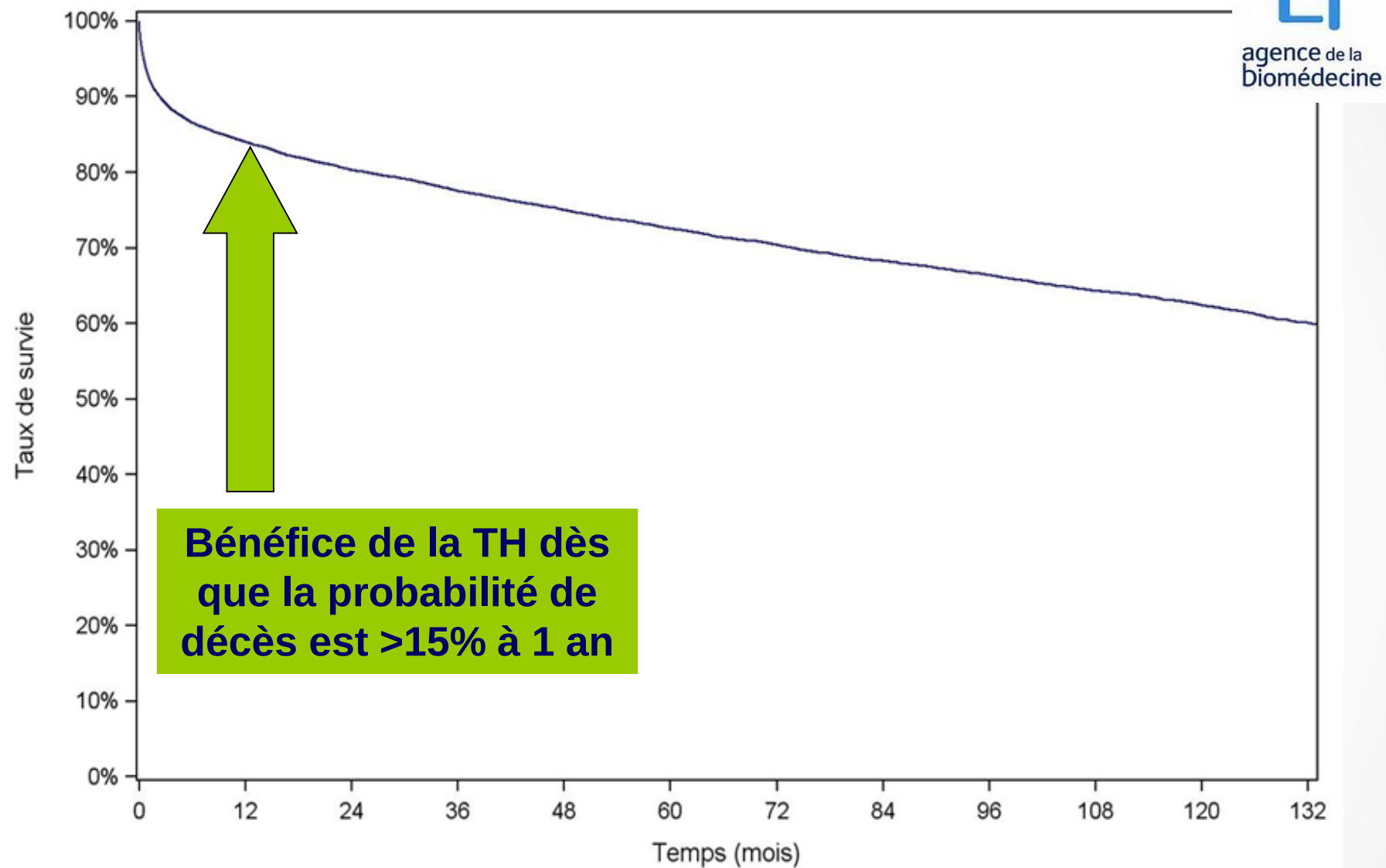


Figure F5. Survie globale du receveur après greffe hépatique (1993-2015)

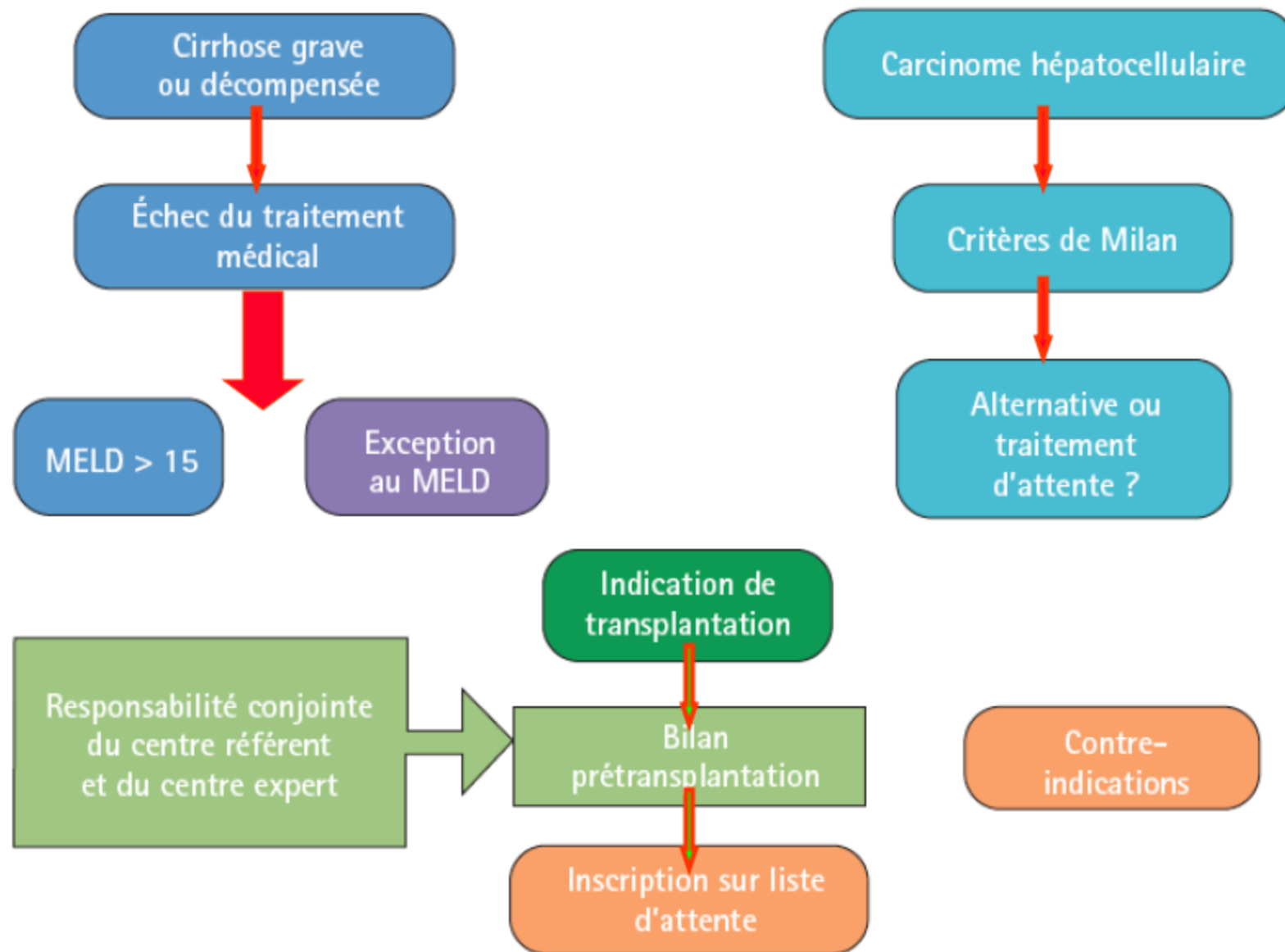


Période de greffe	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
1993-2015**	1867 3	93,5% [93,2% - 93,9%]	84,9% [84,4% - 85,4%]	73,3% [72,6% - 73,9%]	62,4% [61,6% - 63,2%]	NO	NO

Figure F3. Survie globale du receveur après greffe hépatique (1993-2010)



Période de greffe	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
1993-2010	13709	92,8% [92,4% - 93,2%]	84,0% [83,4% - 84,6%]	72,5% [71,7% - 73,3%]	62,4% [61,4% - 63,4%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		12595	10991	6557	2805	707	



Comment évaluer la gravité de la cirrhose ?

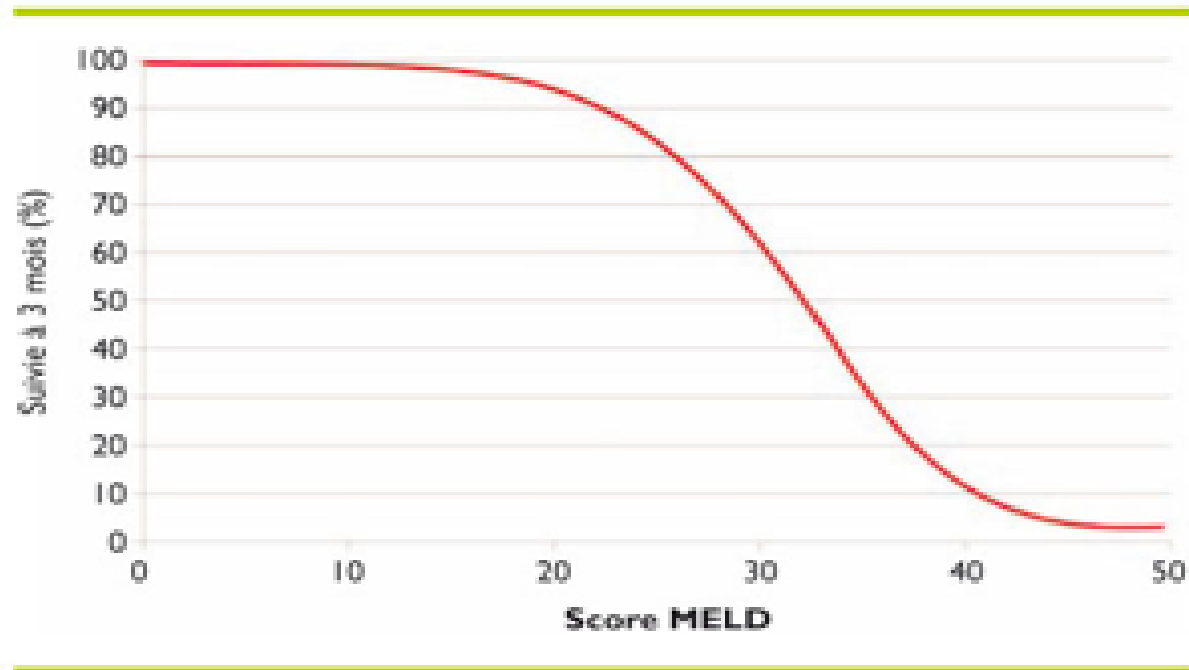
$$\text{MELD} = 9,57 * \text{Log } \text{créatinine (mg/dl)} + 3,78 * \text{Log } \text{bilirubine (mg/dl)} + 11,2 * \text{Log } \text{INR}$$


Child Pugh Turcotte

ENCEPHALOPATHIE	abs	stade I	stade II
ASCITE	abs	présente	réfractaire
BILIRUBINE TOTALE(μmol/l)	<35		>50
ALBUMINE (g/l)	>35		<28
TP (%)	>54		<44

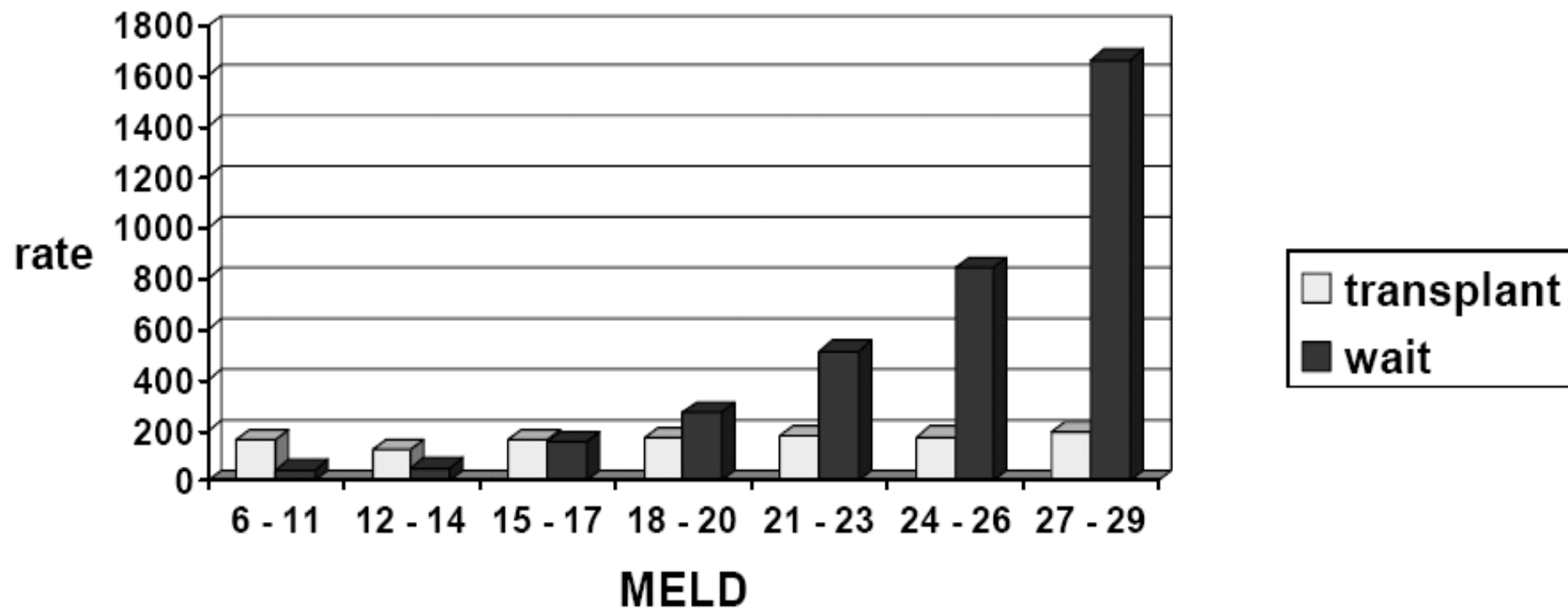


Survie à 3 mois



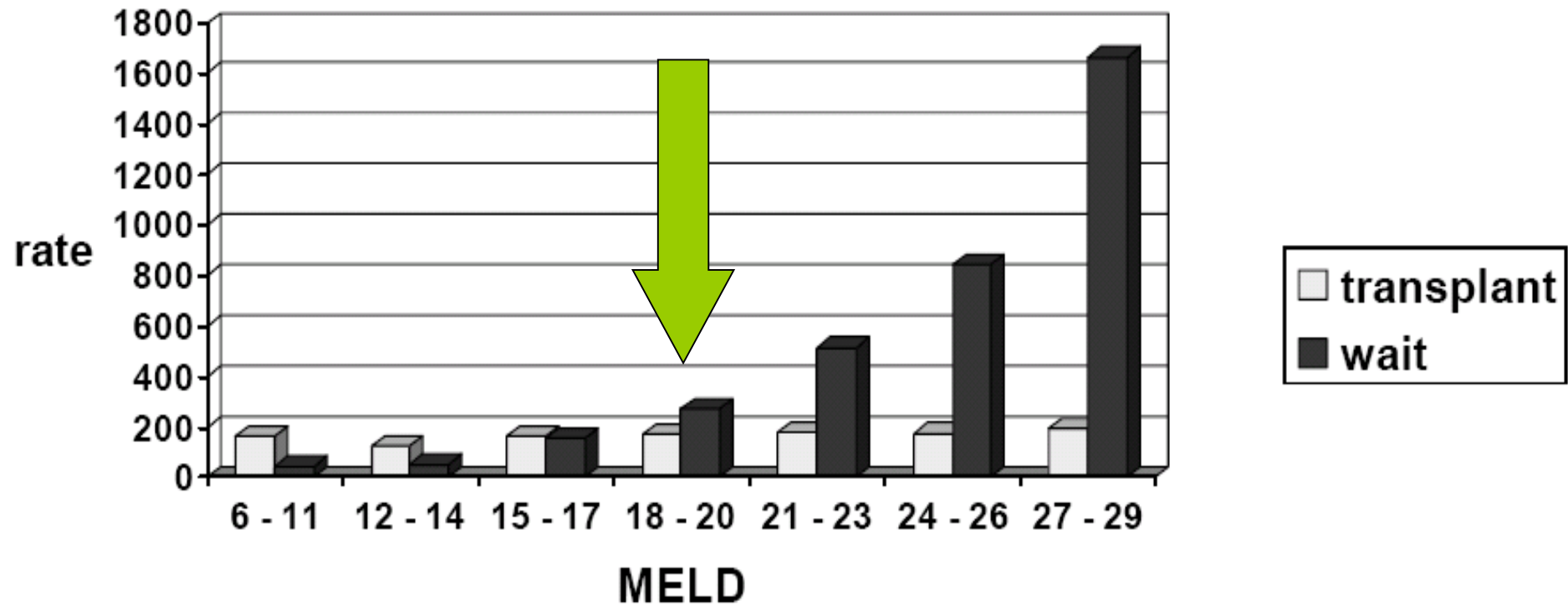
Wiesner et al, Gastroenterology.2003

One-year mortality rate: transplant vs. wait

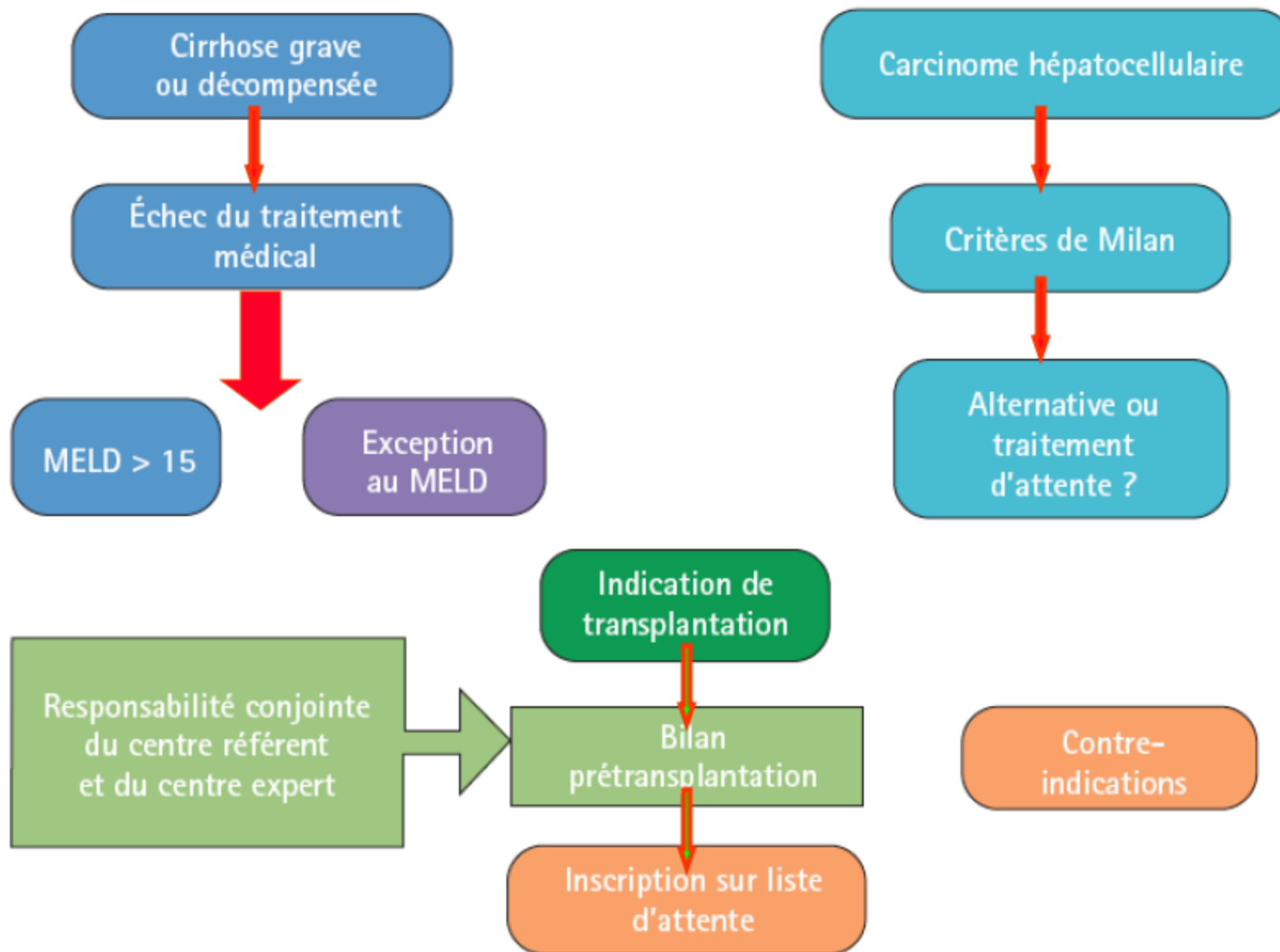


Merion et al. Am J Transpl, 2005

One-year mortality rate: transplant vs. wait



Merion et al. Am J Transpl, 2005



Le Score Foie:

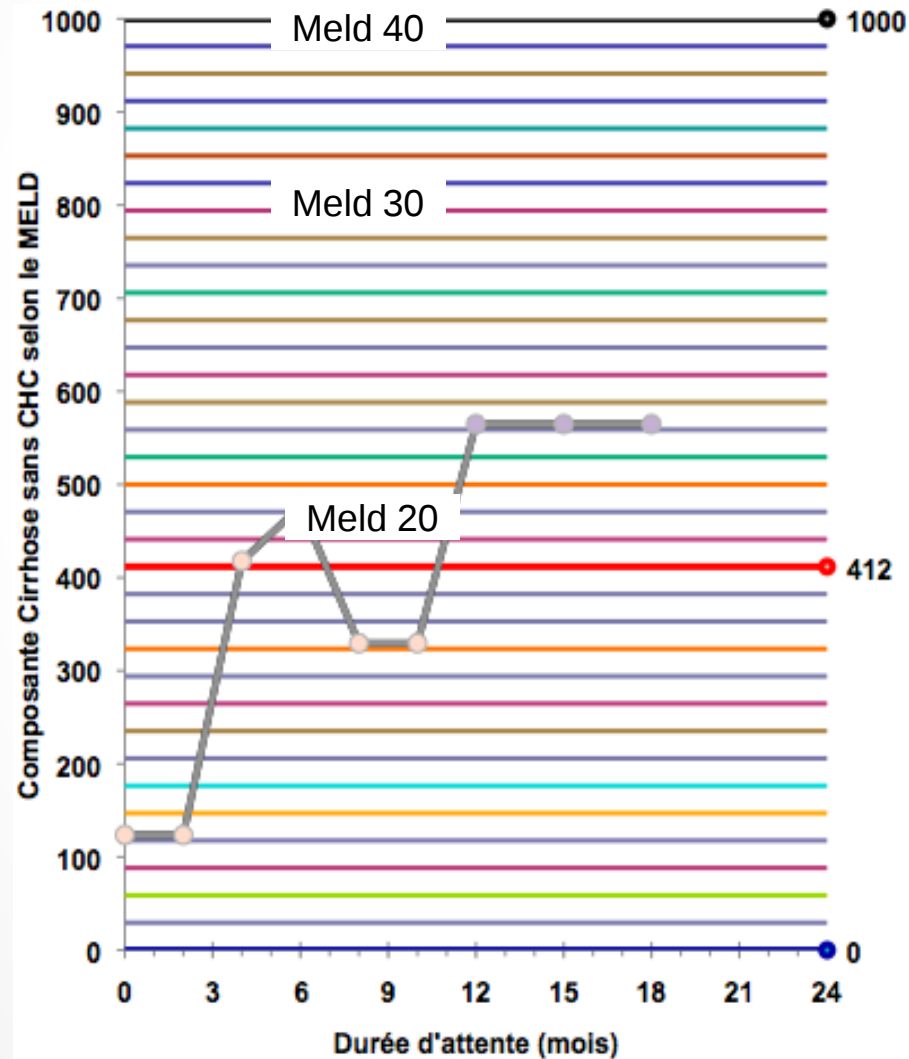
Règles d'attribution des greffons:

- Le degré de priorité augmente avec le score MELD qui est une variable continu de 6 à 40.
- Cinq autres variables sont venues compléter le score MELD :
 - Existence d'un hépatocarcinome
 - Maladie métabolique
 - Re transplantation
 - Durée d'attente
 - Distance géographique entre donneur et receveur

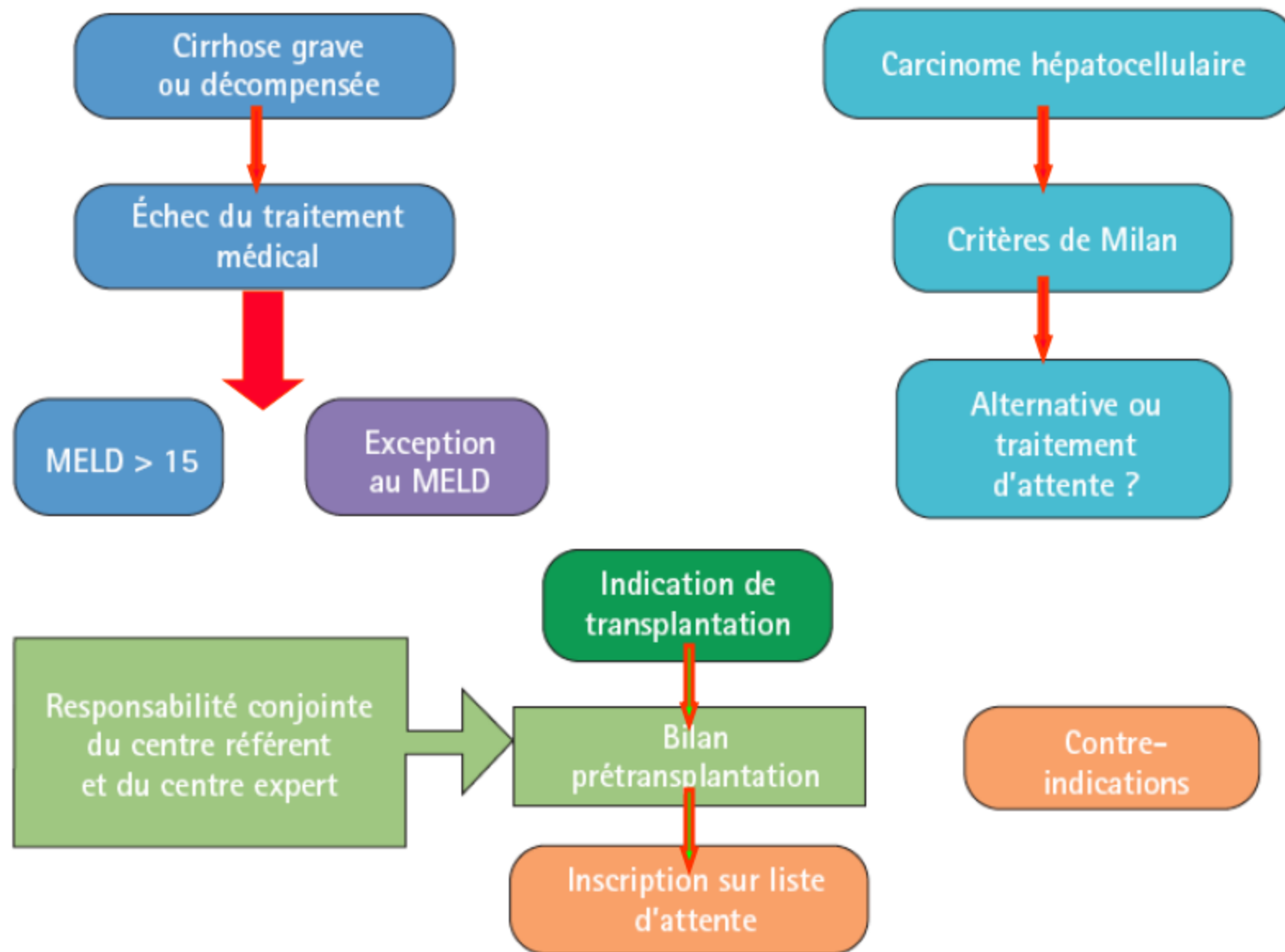
Score foie : cohabitation de logiques différentes en fonction des indications

Cirrhose isolée

Score fondé sur l'utilité
Indépendant du temps



Actualisation de la biologie au moins
tous les 3 mois
(et au maximum tous les jours !!!)



« Exceptions au MELD »

Cirrhose:

- ascite réfractaire
- encéphalopathie hépatique,
- hémorragies digestives récidivantes,
- syndrome hépato-pulmonaire,
- syndrome porto-pulmonaire,
- prurit réfractaire,

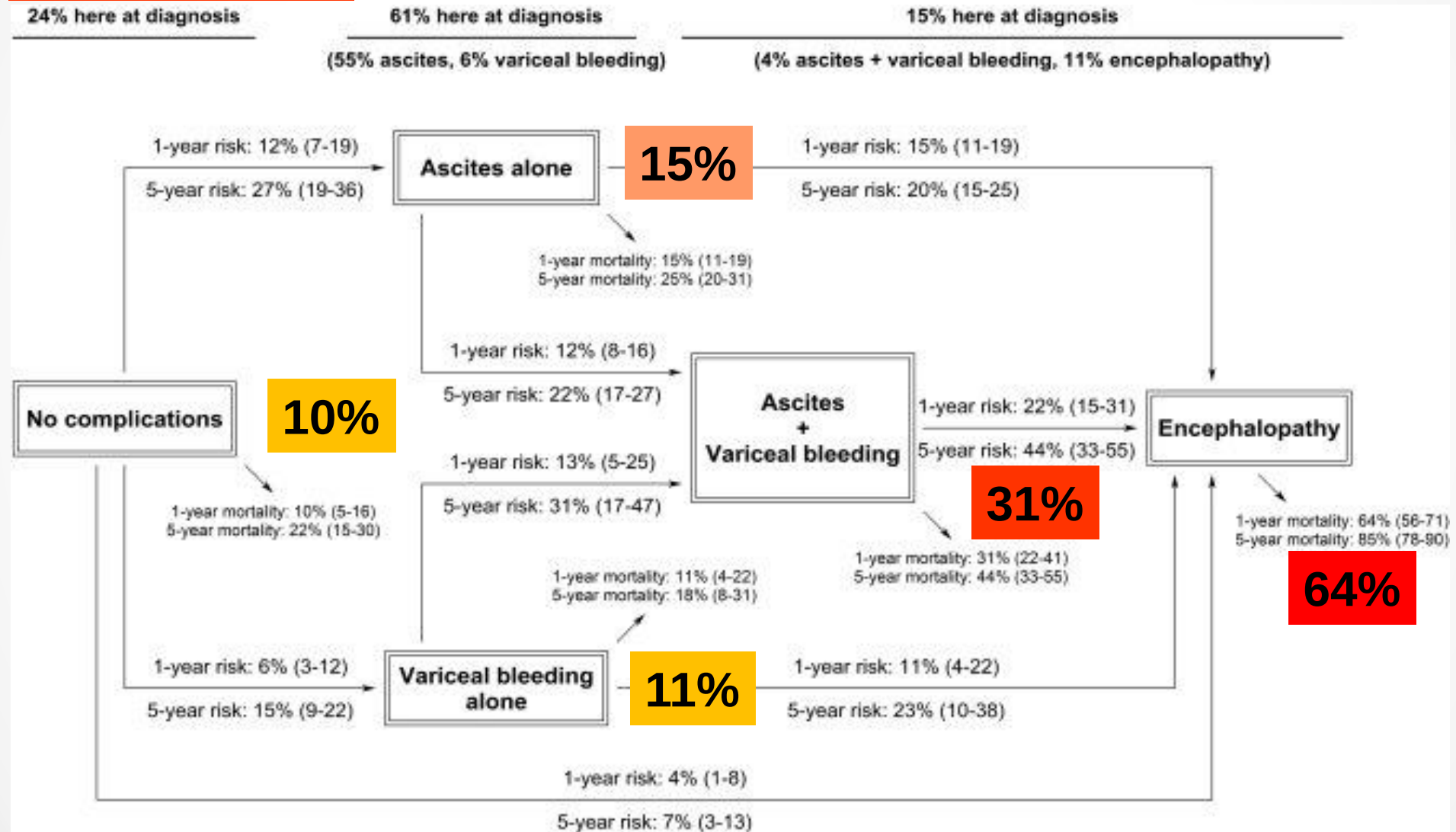
Autres:

- angiocholites récidivantes,
- maladie de Rendu-Osler,
- polykystose hépatique,
- neuropathie amyloïde,
- cholangiocarcinome hilaire (dans le cadre d'un traitement multi-modal),
- métastases hépatiques des tumeurs neuro-endocrines,
- hémangioendothéliome épithélioïde,
- cholangite sclérosante primitive, cirrhose biliaire primitive (dans ces 2 derniers cas selon gravité de l'ictère).

Pathologie Alcoolique

Clinical course of alcoholic cirrhosis

1-year mortality



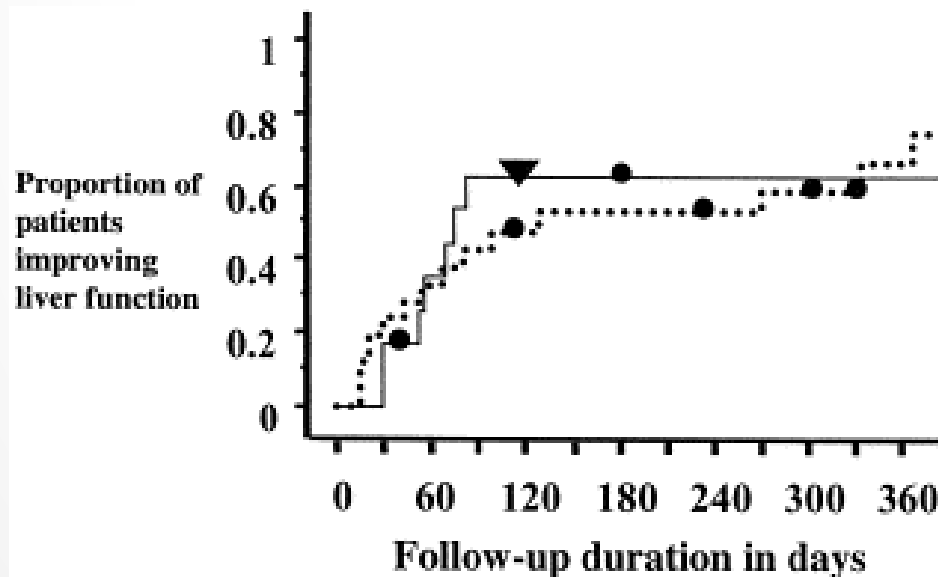
Cirrhose alcoolique

- REGLE D'ABSTINENCE DES 6 MOIS RESTE VALIDE

the 6-month rule

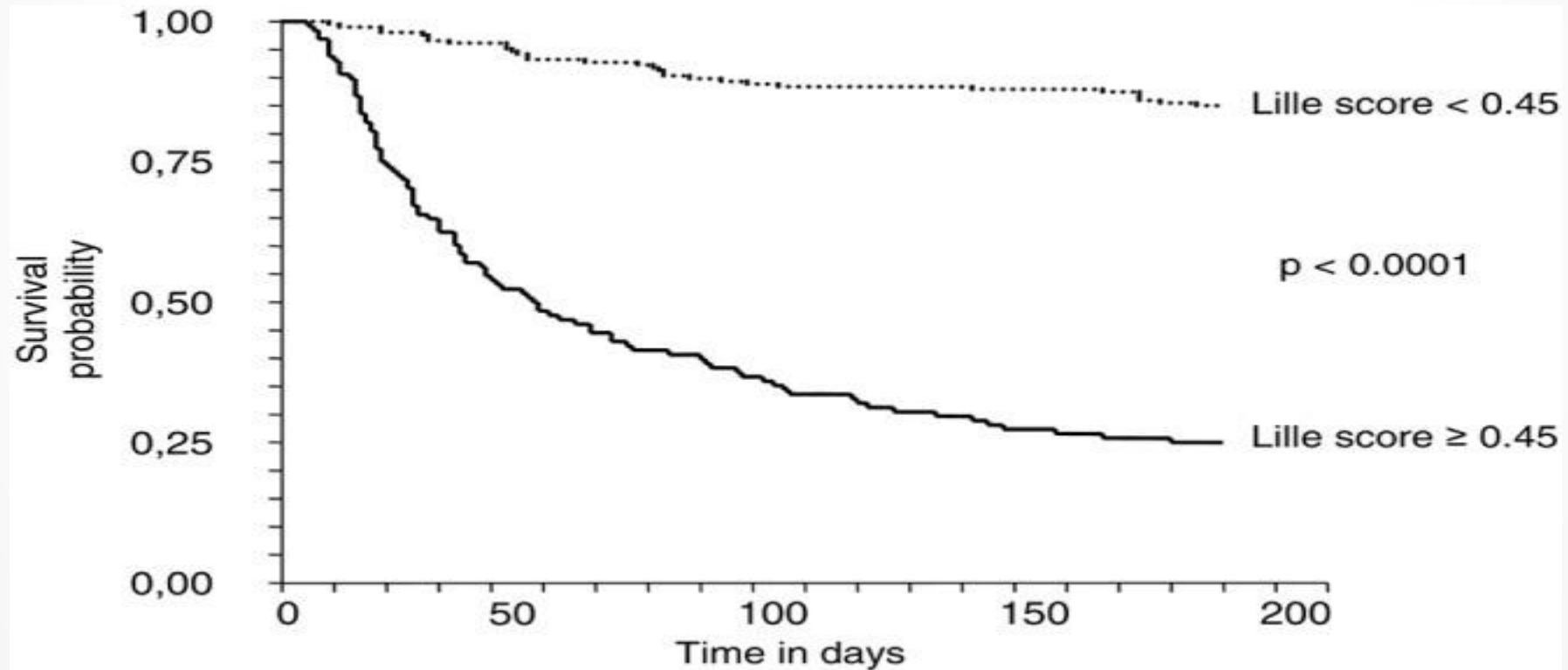
pour éviter une TH inutile

L'arrêt de l'alcool est le premier (meilleur, seul) traitement de l'insuffisance hépatique ...



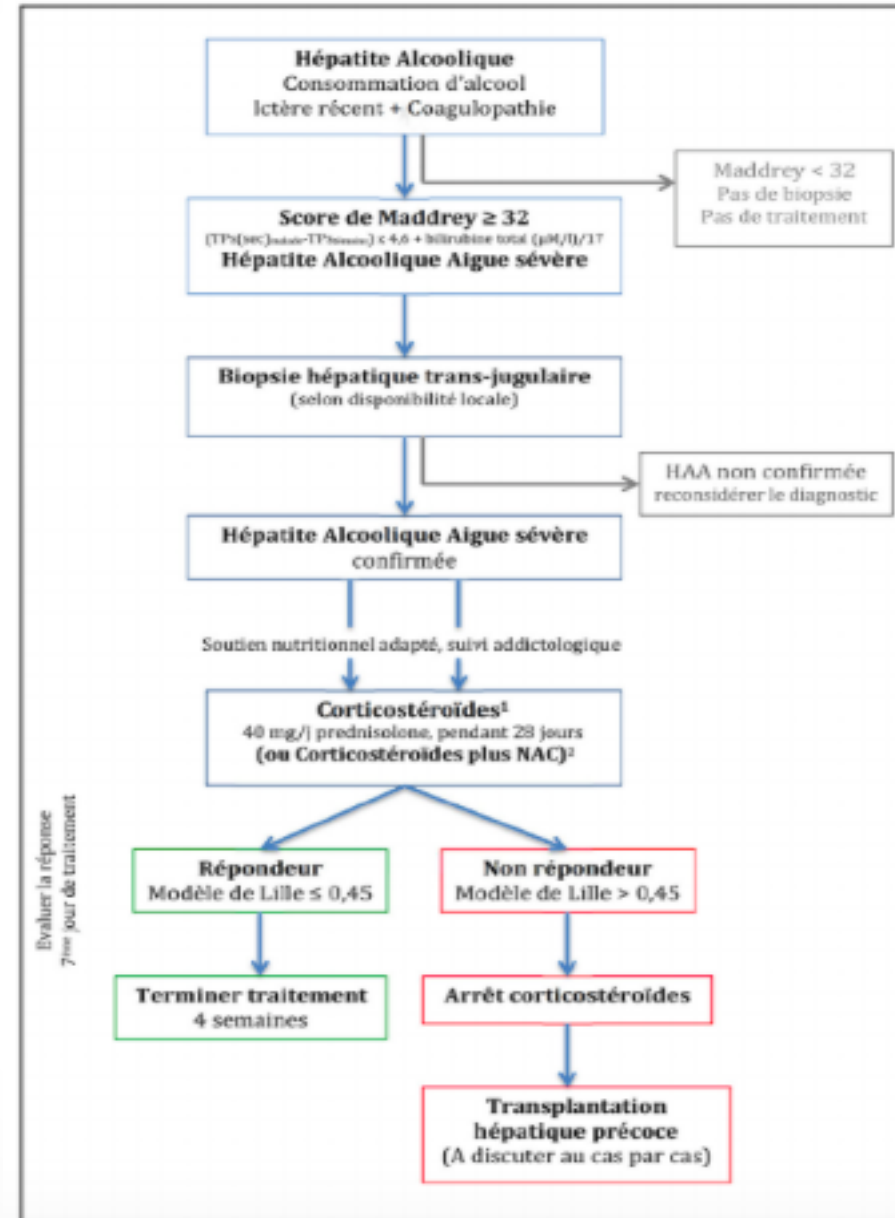
après 3 mois, pas d'amélioration

HAA : score de Lille



The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids, Volume: 45, Issue: 6, Pages: 1348-1354, First published: 29 May 2007, DOI: (10.1002/hep.21607)

Guidelines EASL 2018



Hépatite alcoolique aigue

- HAA NE REPONDANT PAS AU TRAITEMENT MÉDICAL :

Statut social

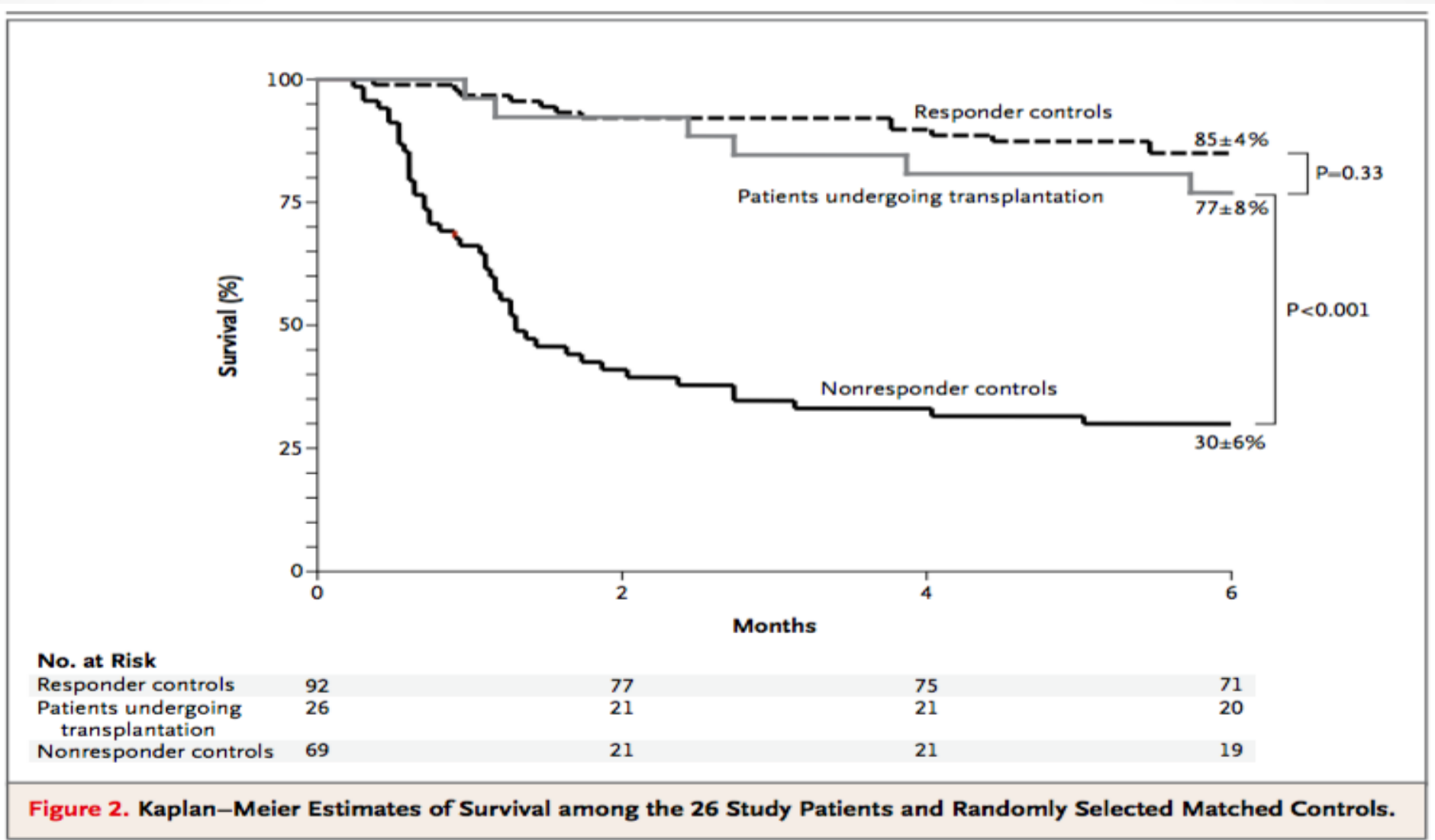
Pas d'antécédent d'HAA

Pas de trouble psychiatrique sous jacent

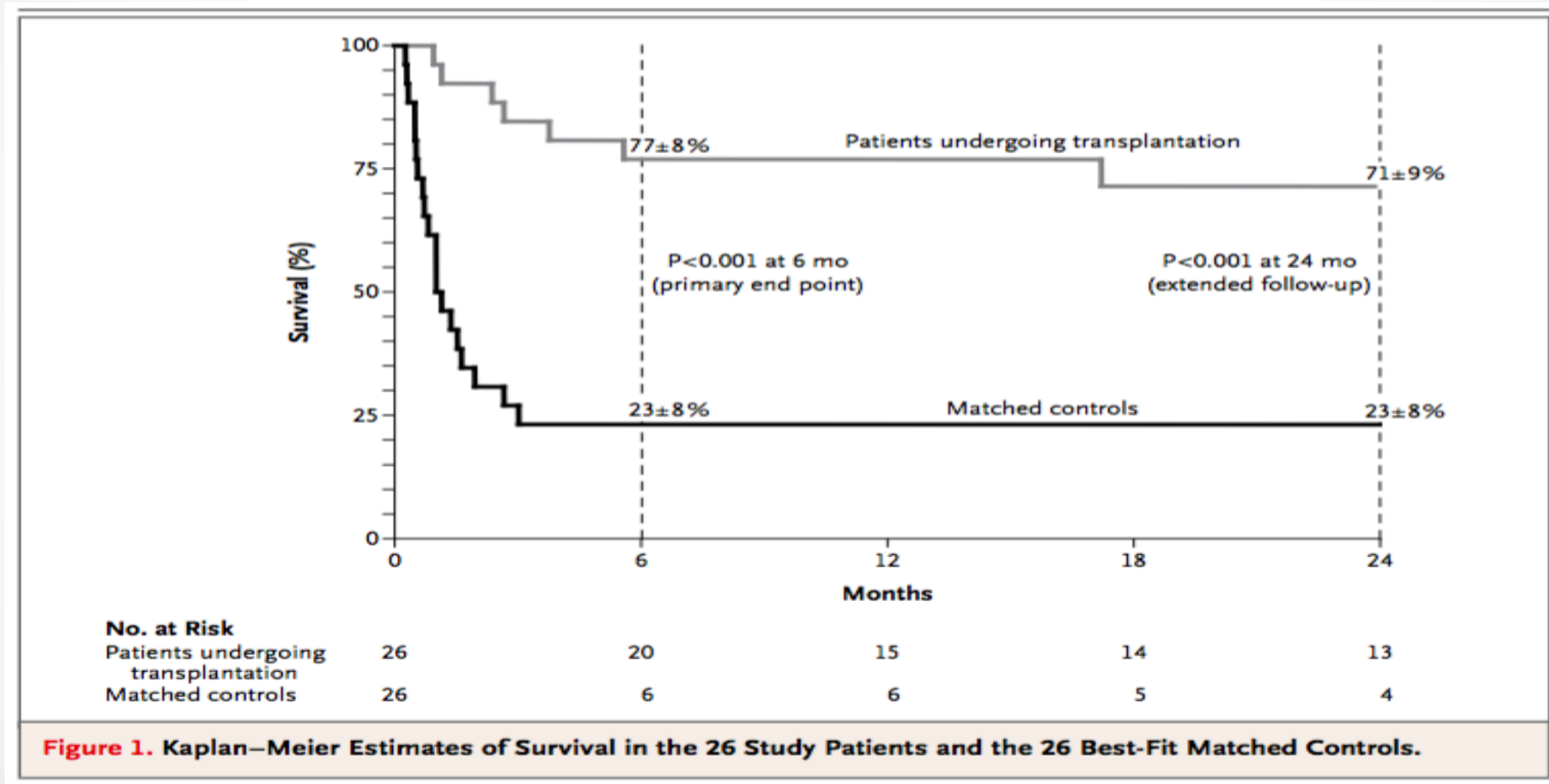
Adhérence à abstinence

Risque de rechute de l'ordre de 15 %

HAA et transplantation hépatique



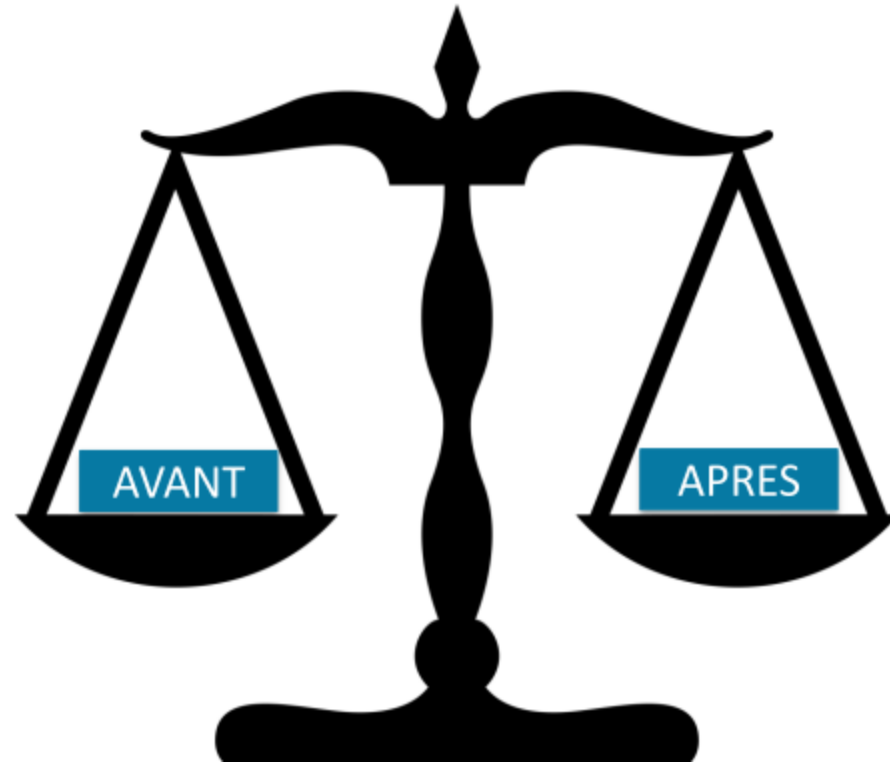
HAA et transplantation hépatique



Hépatite C, Hépatite B

...

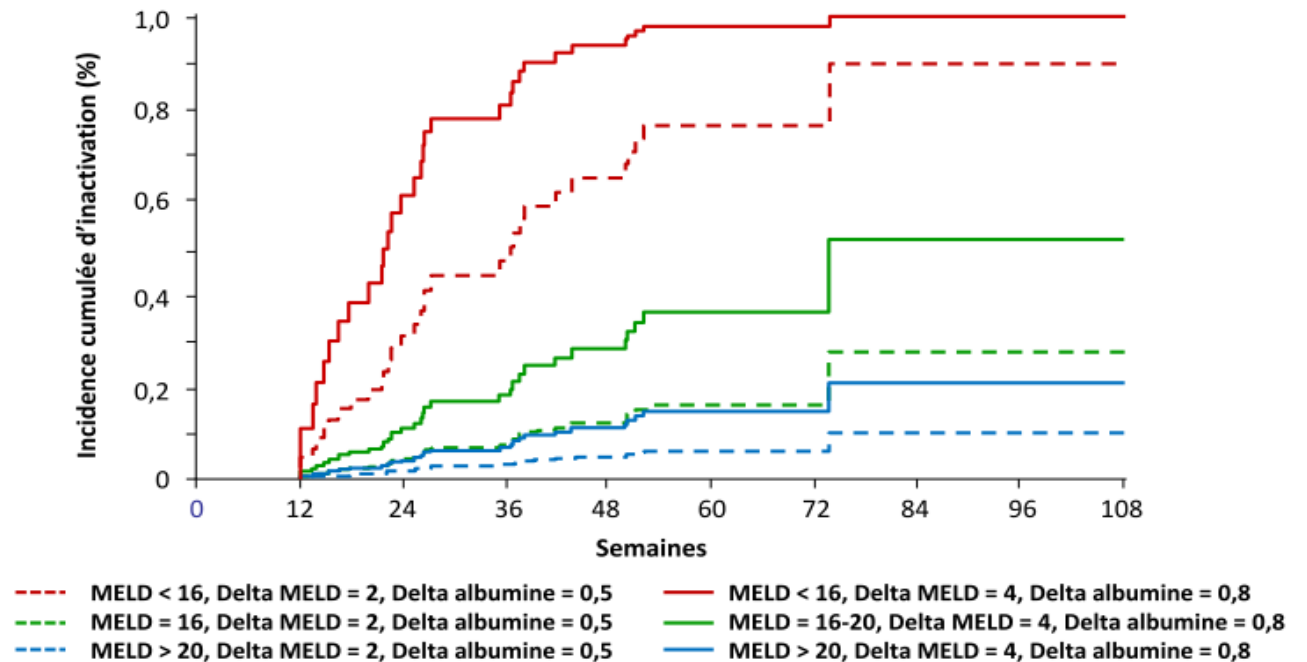
UN ENJEU = QUAND TRAITER?



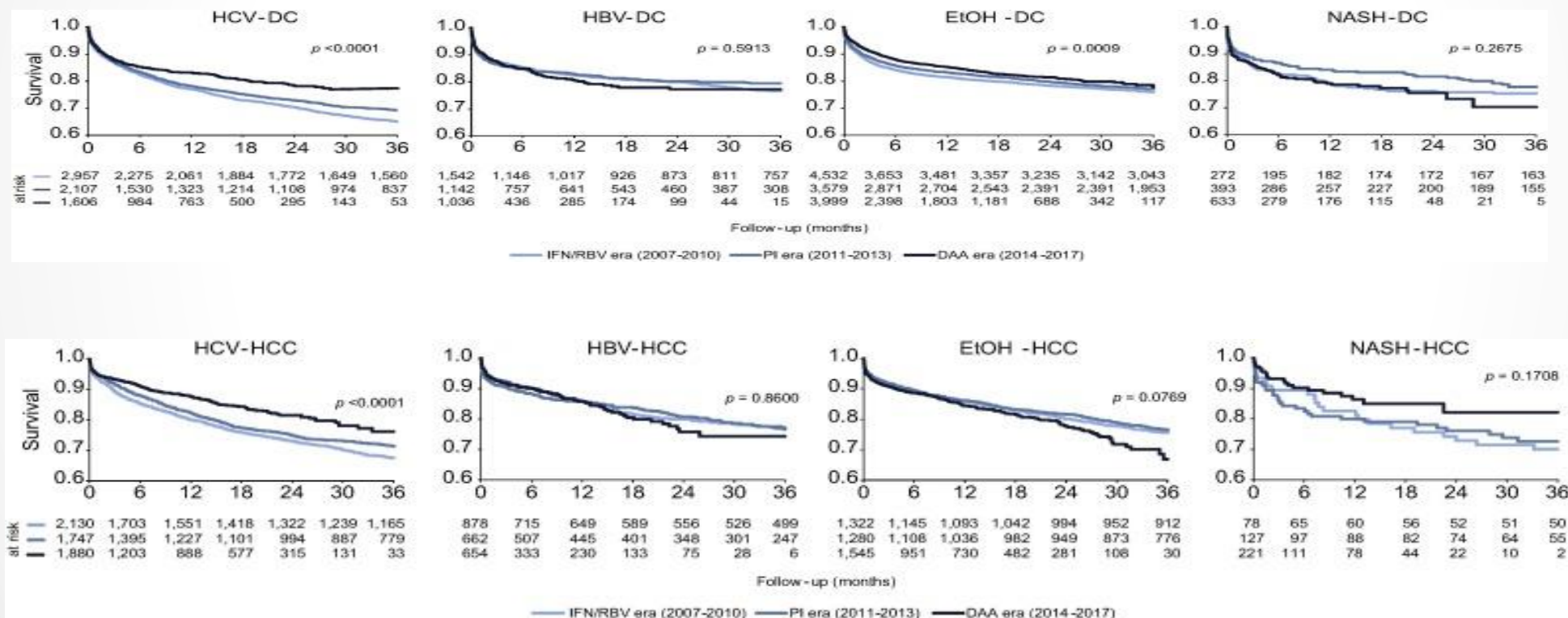
VHC et AAD:

Eviter la greffe?

- Chez 30% des patients



Survie après transplantation pour VHC



RECOMMANDATIONS :

- 1. Chez les patients en attente de transplantation hépatique avec carcinome hépatocellulaire et score de MELD ≤ 10 , le traitement est recommandé (AE)**
- 2. Chez les patients en attente de transplantation hépatique avec un carcinome hépatocellulaire et MELD > 10 , le traitement doit être discuté avec l'équipe de transplantation (AE)**
- 3. Chez les patients en attente de transplantation hépatique avec cirrhose de gravité intermédiaire (MELD < 18) sans carcinome hépatocellulaire, le traitement est recommandé (B)**
- 4. Chez les patients en attente de transplantation hépatique avec cirrhose grave (MELD ≥ 18) sans carcinome hépatocellulaire, le traitement doit être différé après la greffe (B)**
- 5. Chez les patients transplantés hépatiques, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :**
 - Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines (B)**
 - Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 12 semaines (B)**

VHB

Que doit-on faire chez un candidat potentiel?

3 situations bien distinctes:

Hépatite Fulminante

Cirrhose décompensée/CHC

Réactivation virale B grave

Hépatite fulminante B

Baisse du TP < 20%

+

Encéphalopathie hépatique
(stade 2)

- Pas d'indication de traitement antiviral
- Transplanter quelque soit la charge virale

Cirrhose et/ou CHC

- Traiter quelque soit la hauteur de la charge virale lorsqu'elle est détectable
- Dépister ou traiter CHC sur liste

Patients with compensated or decompensated cirrhosis need treatment, with any detectable HBV DNA level and regardless of ALT levels (Evidence level I, grade of recommendation 1).

Réactivation virale B grave

- All candidates for chemotherapy and immunosuppressive therapy should be tested for HBV markers prior to immunosuppression (Evidence level I, grade of recommendation 1).
- All HBsAg-positive patients should receive ETV or TDF or TAF as treatment or prophylaxis (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- HBsAg-negative, anti-HBc positive subjects should receive anti-HBV prophylaxis if they are at high risk of HBV reactivation (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).

- Traiter pour:

- Améliorer les fonctions hépatiques et éviter la transplantation
- Diminuer la charge virale et éviter la récurrence en cas de transplantation

Carcinome Hépatocellulaire

...

« Critères de Milan »

≤ 3 nodules ≤ 3 cm

ou

1 nodule ≤ 5 cm

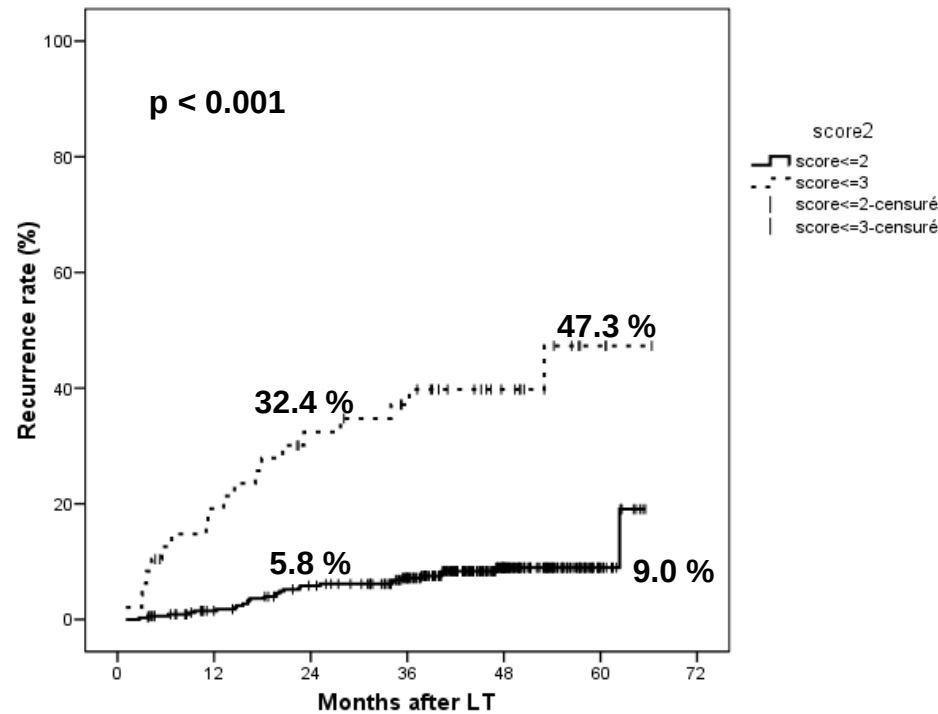
le score alpha

	points
Diamètre plus gros nodule	
≤3 cm	0
3-6 cm	1
>6 cm	4
Nombre de nodules	
1-3	0
≥4	2
AFP	
≤100 ng/mL	0
100-1000 ng/mL	2
> 1000 ng/mL	3

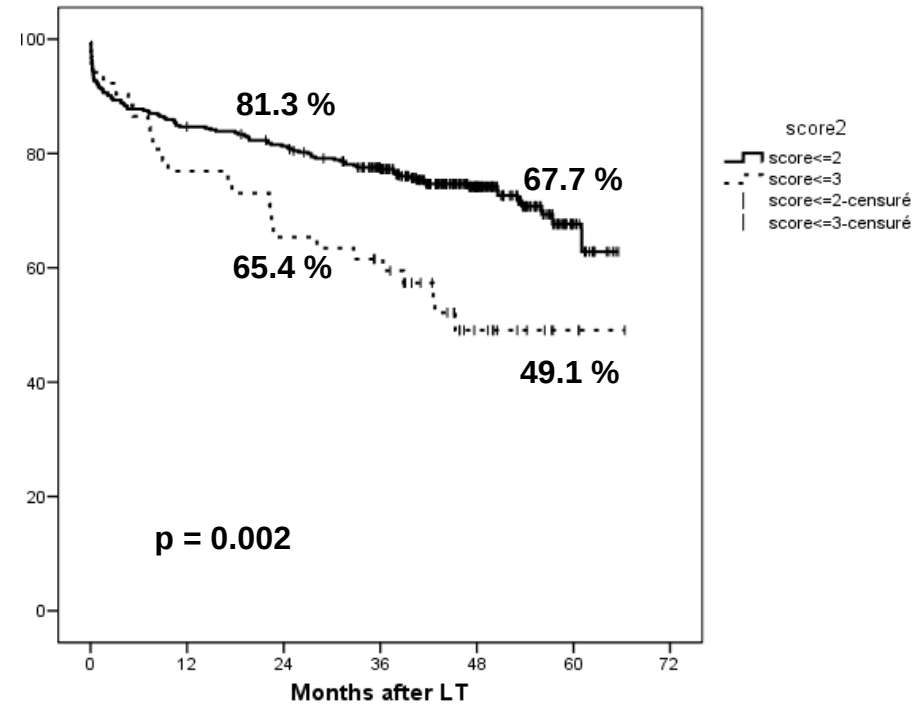


Cohorte de validation 2= ABM

Probabilité de récurrence
en fonction du score $>$ ou ≤ 2

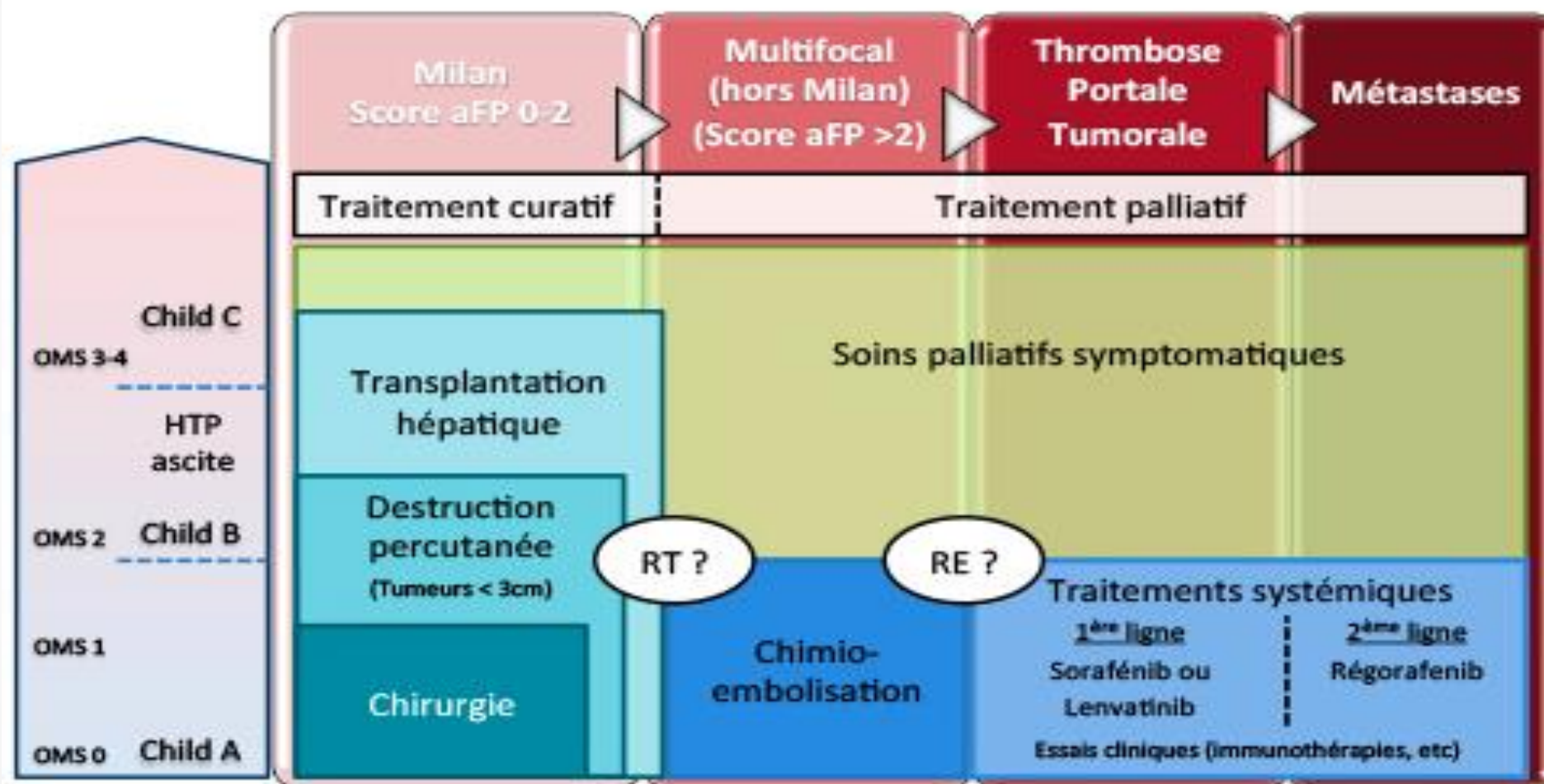


Survie globale en fonction
du score $>$ ou ≤ 2

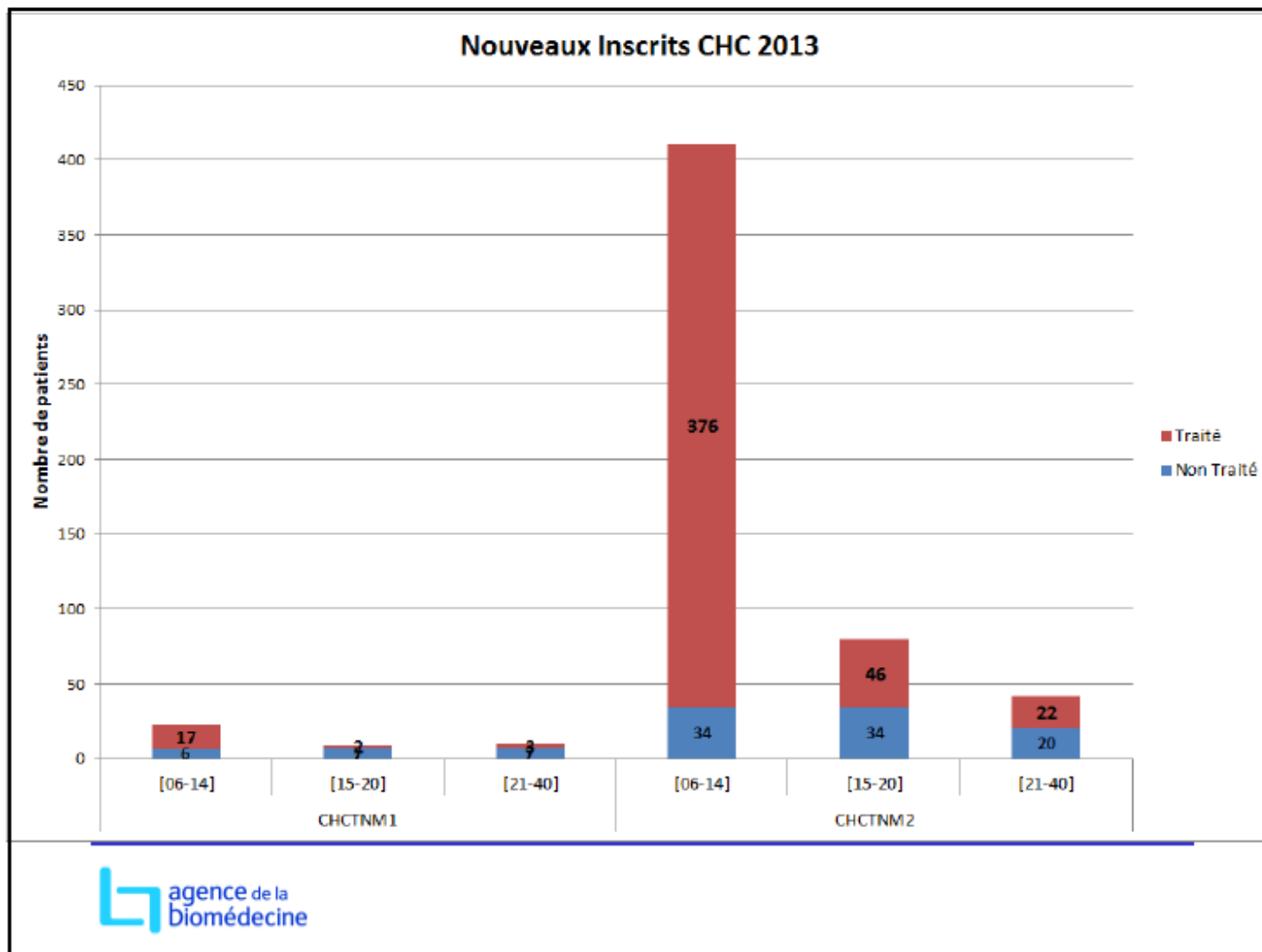


Duvoux et al. Gastroenterology 2012

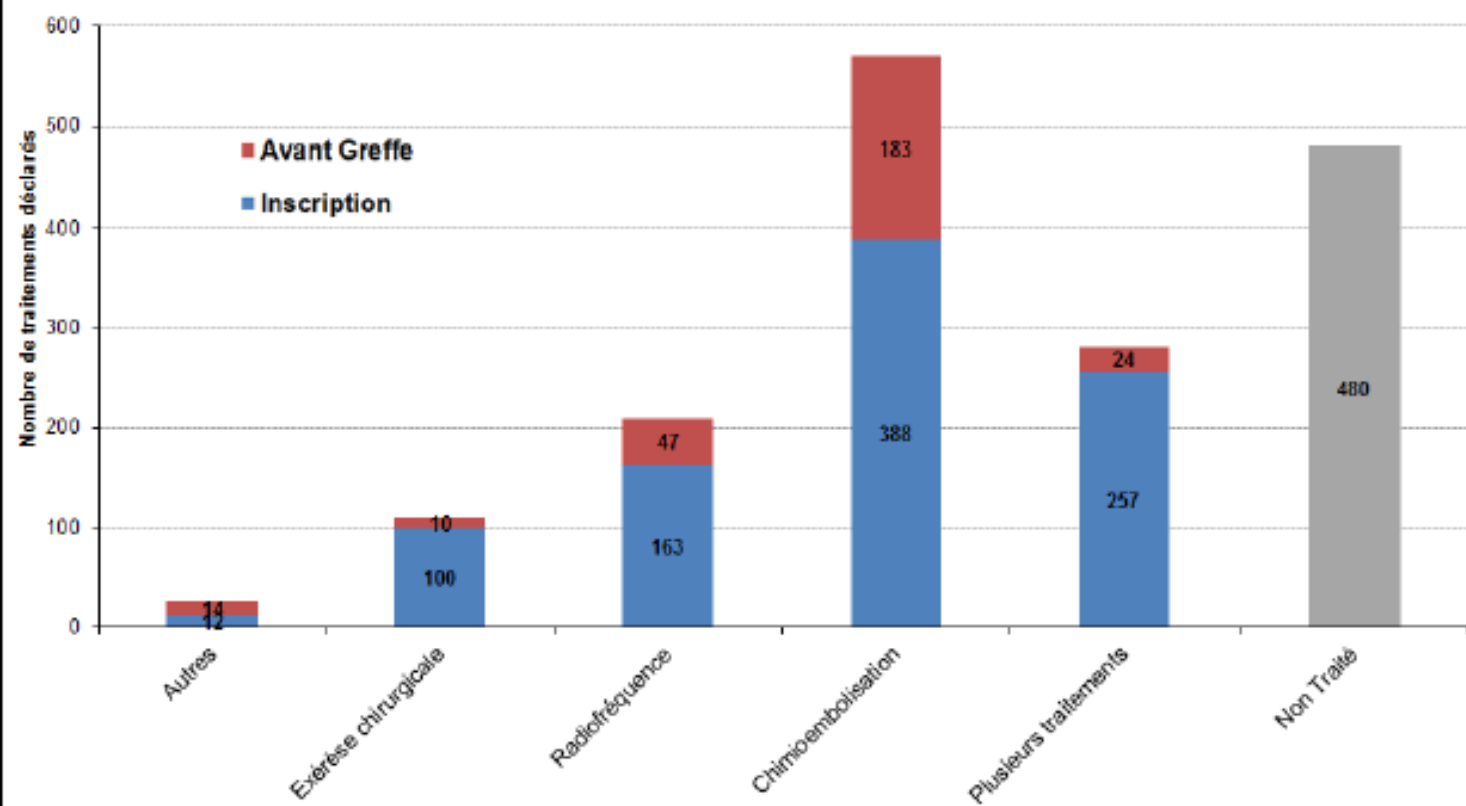
Arbre décisionnel de la prise en charge du CHC



Proportion de CHC traités, inscrits en 2013



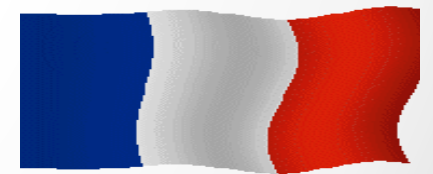
Traitements de la tumeur déclarés lors des bilans à l'inscription et avant greffe
(09/08/2011 au 21/01/2014)



En France : le score foie

Composantes du score Foie	Code de la composante	Demande de priorité
Carcinome hépatocellulaire stade TNM=1	CHCTNM1	
Carcinome hépatocellulaire stade TNM≥2	CHCTNM2	
Cirrhose isolée (sans Carcinome Hépatocellulaire)	CIRRH	
Retransplantation (hors Super Urgence)	ReTR	
Tumeur hépatique (non Carcinome Hépatocellulaire)	THNCHC	
Maladie hépatique sur foie non cirrhotique	MHNC	
Composante « expert » 800 points	XPF800	→ nécessaire
Composante « expert » 650 points	XPF650	→ nécessaire
Composante « expert » CHC-CI 650 points	XPFCHC-CI	→ nécessaire

Hépatite fulminante = super-urgence

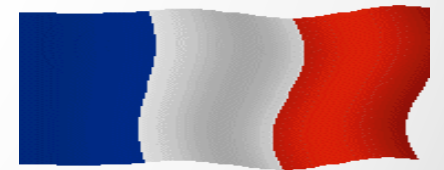


En France : le score foie

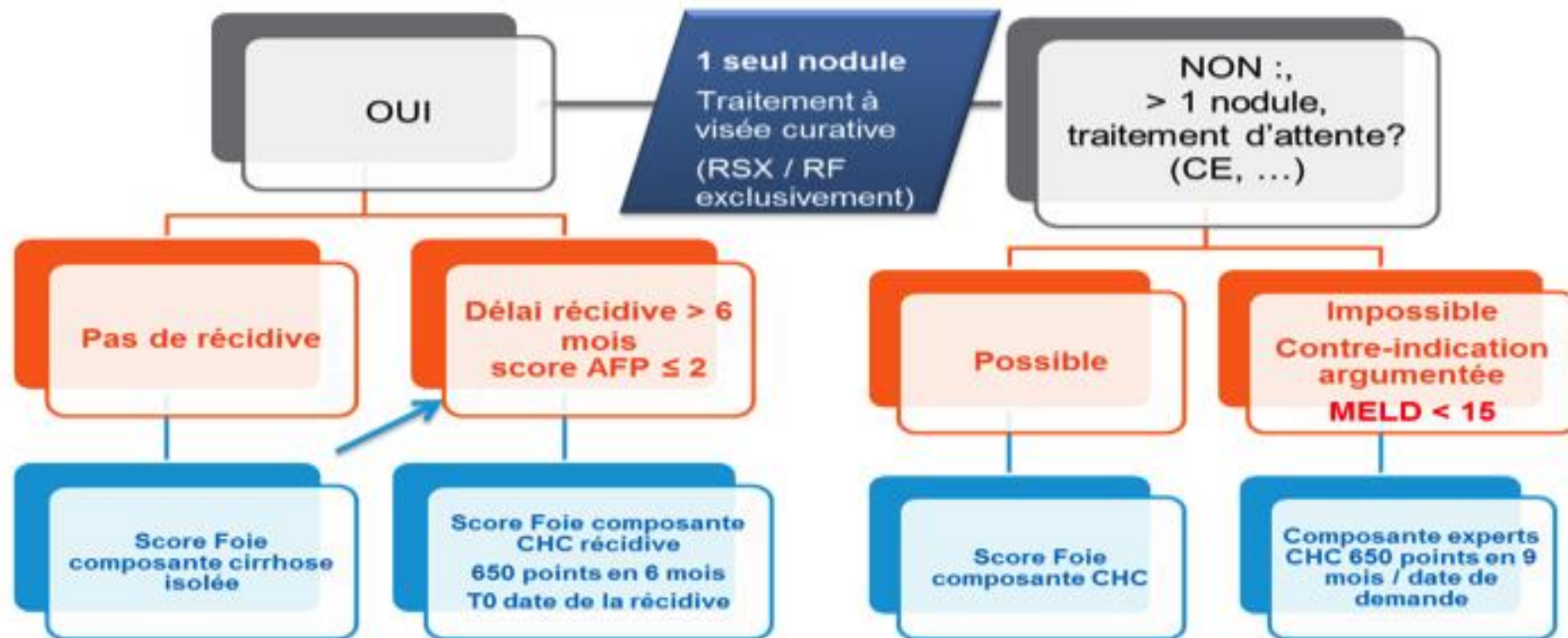
- Prenant en compte des logiques d'accès à la greffe adaptées à la maladie initiale :

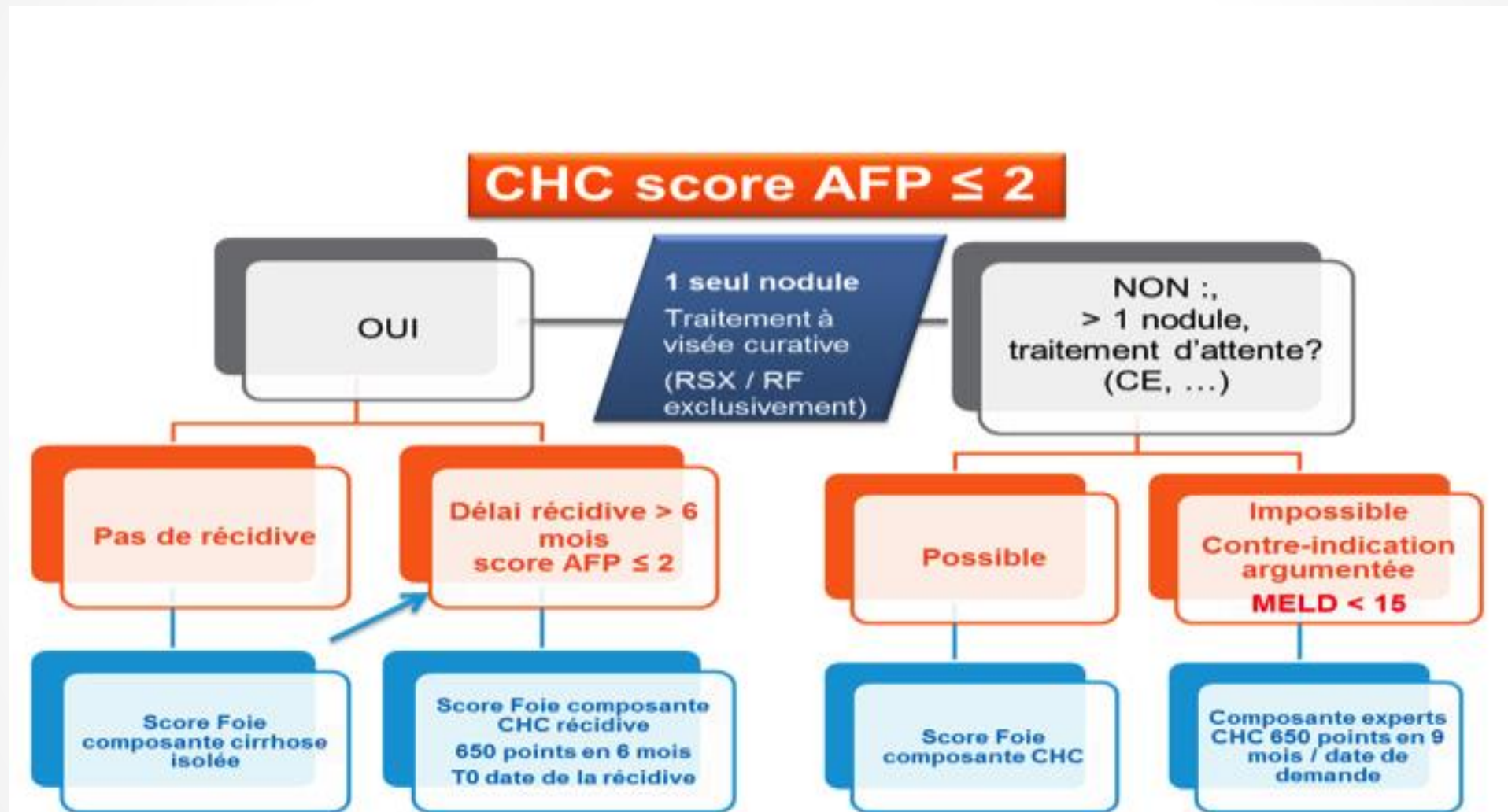
Score Foie V4.3 (hors distance) en place depuis septembre 2013

1000 . G([MELD, DA], [100%,_, _,_]) . Si(CIRRH ou TNM1 ou (TNM2 et MELD $\geq$ 33))
+ 900 . G([MELD, DA], [90%, 3 , 9 , 60%]). Si(TNM2 et MELD<33)
+ 900 . G([MELD, DA], [60%, 0 , 12 , 0%]). Si(THNC)
+ 900 . G([MELD, DA], [80%, 3 , 15 , 0%]) . Si(MHNC)
+ 1000 . G([MELD, DA], [90%, 1 , 6 , 0%]). Si(RETR)
+ 650 . XPF(DACExpt, [0, 3 , 6 , 9 ,12]). Si(MeldExecpt1)
+ 800 . XPF(DACExpt, [0, 3 , 6 , 9 ,12]). Si(MeldExecpt2)



CHC score AFP ≤ 2



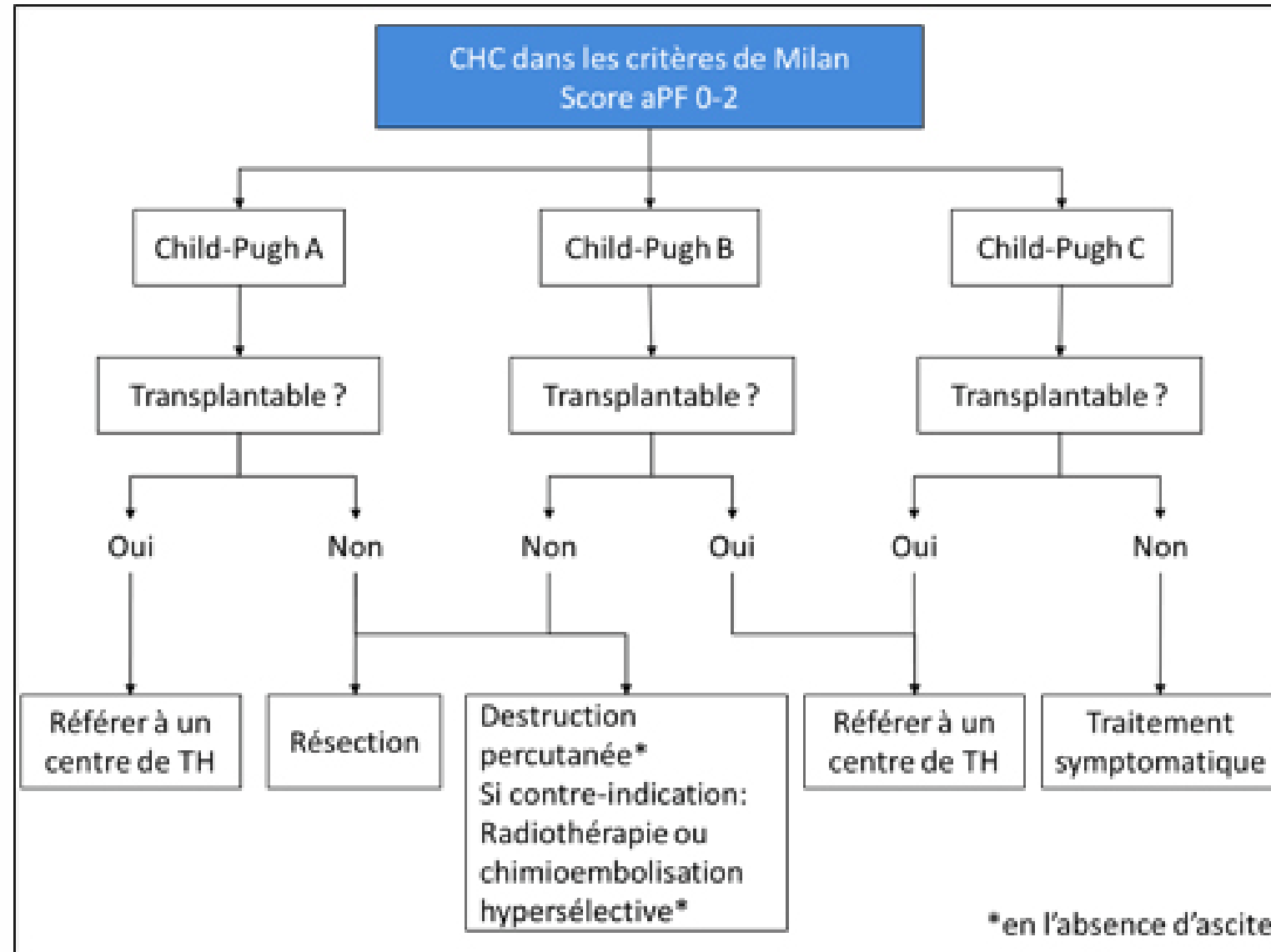


vitesse 0

vitesse 3

vitesse 1

vitesse 2



Hépatites fulminantes

...



Recommandations formalisées d'experts

INSUFFISANCE HEPATIQUE EN SOINS CRITIQUES

RFE commune SFAR – AFEF

Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

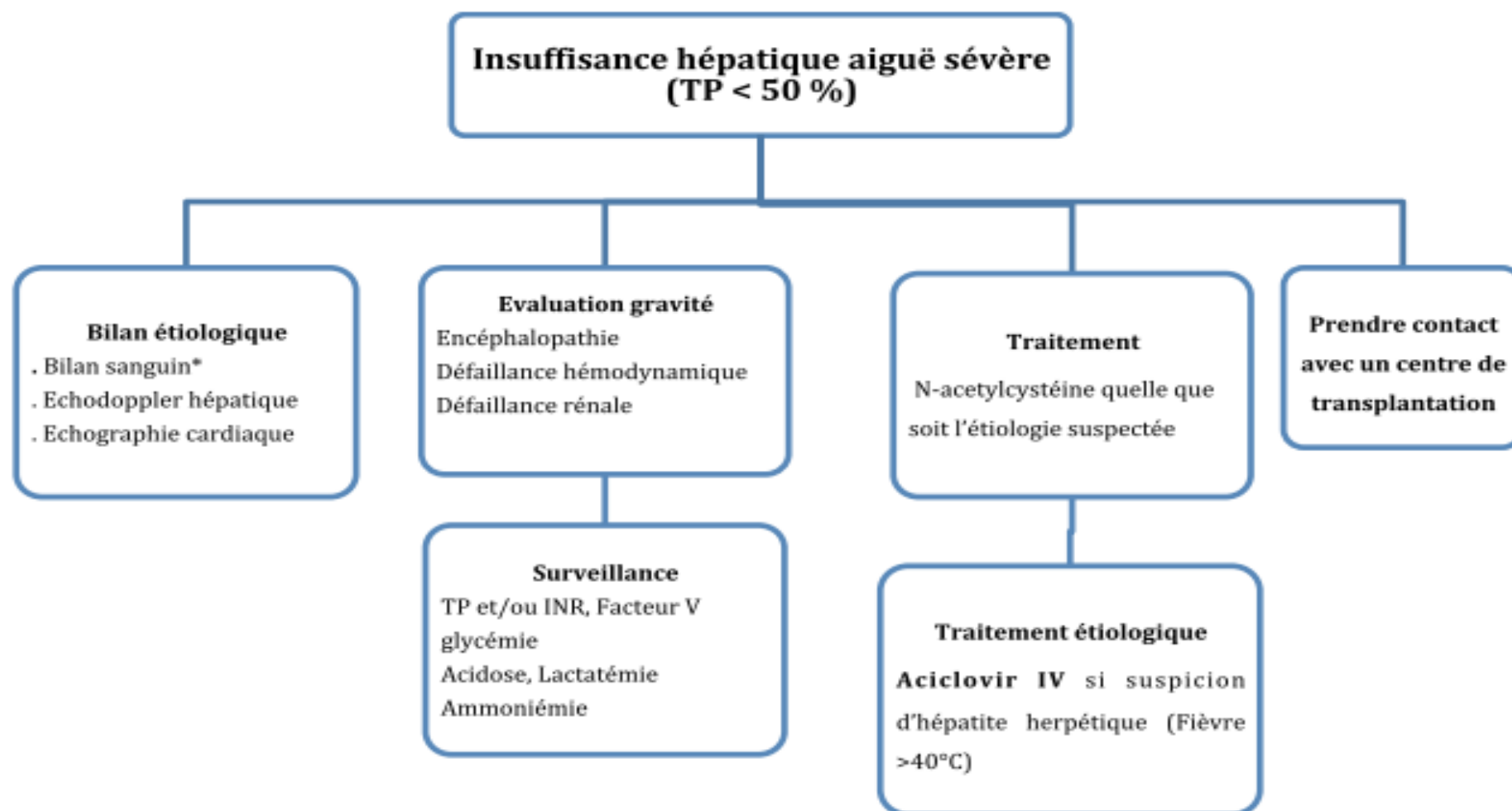
Association Française pour l'Etude du Foie

LIVER FAILURE IN INTENSIVE CARE UNIT

Insuffisance Hépatique aigue (IHA)

- IHA est dite sévère quand le TP est inférieur à 50 %
- IHA est dite grave quand s'associe à la baisse du TP une encéphalopathie

Figure 1. Prise en charge spécifique de l'insuffisance hépatique aiguë



Traiter précocement les défaillances d'organes

Eviter tout facteur aggravant

Benzodiazépines et psychotropes

Paracétamol

AINS et autres néphrotoxiques

Administration de facteurs de coagulation

Insuffisance Hépatique sur foie cirrhotique

Admission en soins critiques: la victoire des hépatologues ...

R4 – Il n'est probablement pas recommandé de refuser d'admettre les patients cirrhotiques en soins critiques, du fait de leur seule maladie cirrhotique.

Grade 2-, Accord FORT

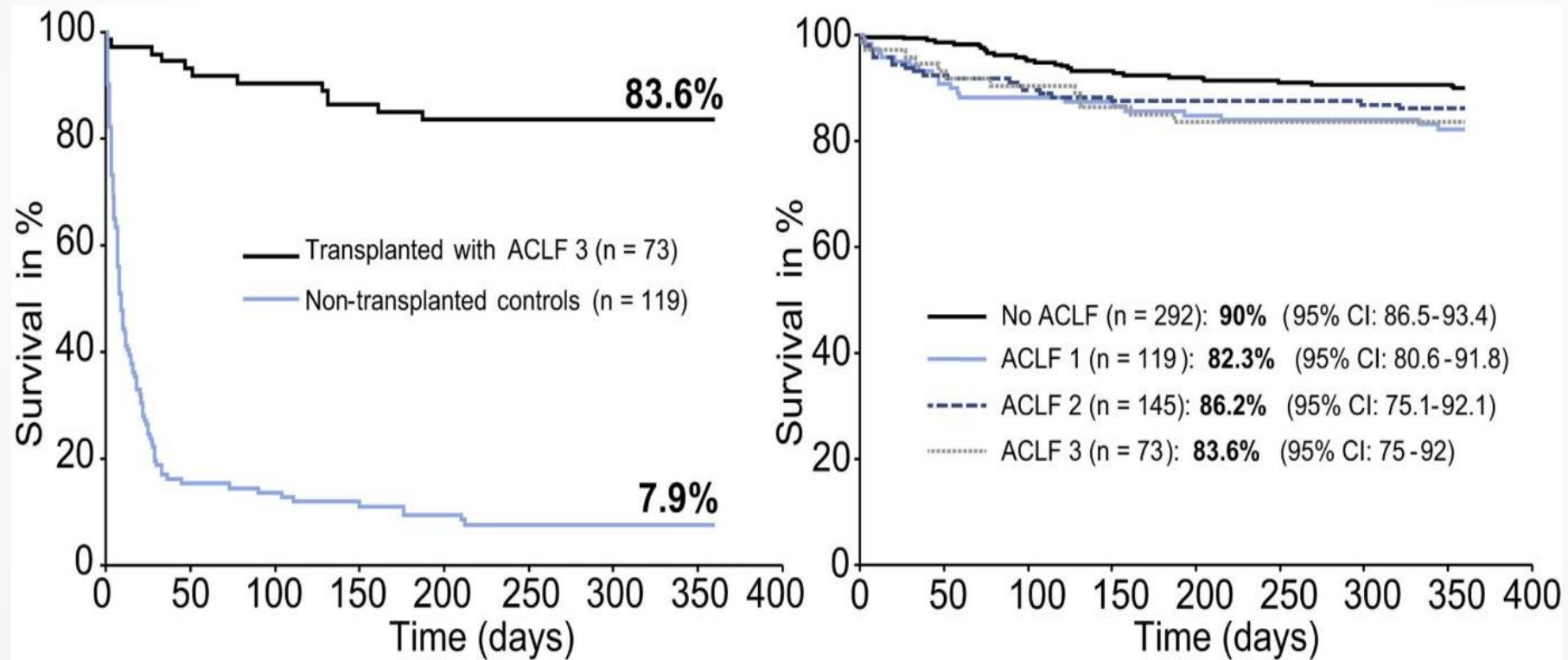
Afin de définir et d'évaluer la sévérité de l'insuffisance rénale aigue chez les patients cirrhotiques, les experts suggèrent:

De ne pas contre-indiquer de principe une épuration extra rénale

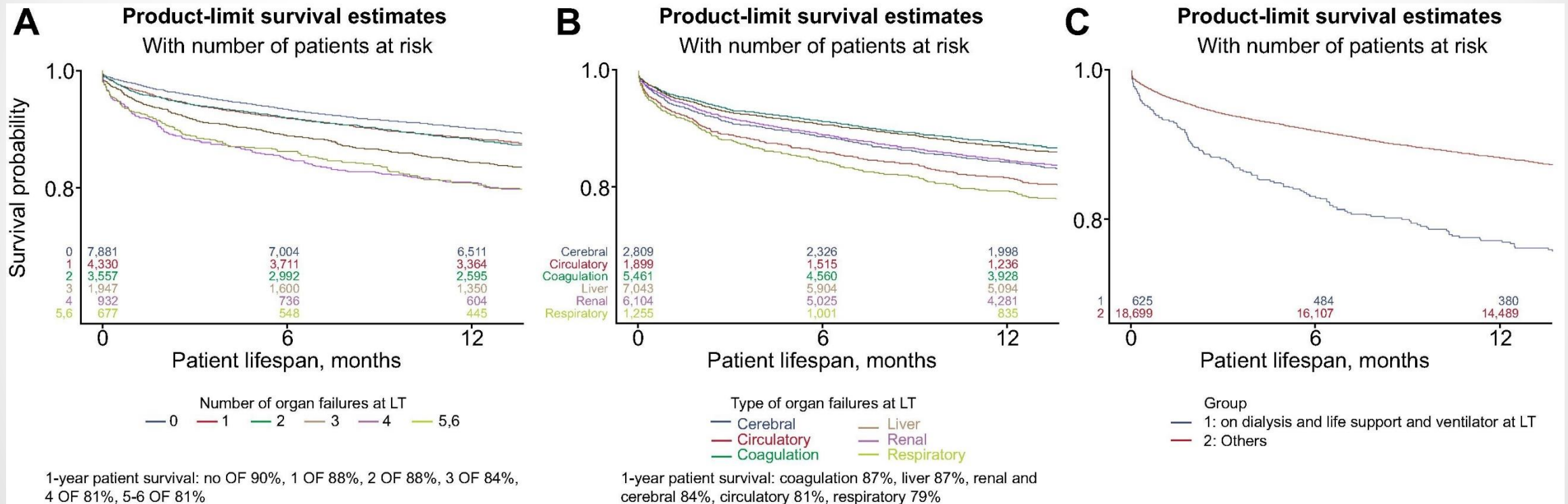
Chez les patients cirrhotiques en soins critiques, quand faut-il envisager un avis spécialisé

- A l'admission si patient déjà listé
- Pour discuter précocement de l'engagement thérapeutique en fonction du nombre de défaillances d'organes et de leur évolution
- Pour discuter de l'intérêt éventuel de la mise en place d'une suppléance hépatique
- A la sortie des soins critiques pour discuter d'une possible transplantation

Cirrhose et défaillance d'organes 1



Cirrhose et défaillance d'organes 2



contre-indications ?

de moins en moins ...

- Age (70 ans ??)
- Cancer
- HIV
- Infections
- Psy
- Co-morbidités (cardio-vasc, pneumo)

Ne pas oublier les Vaccinations...

Débuter le bilan pré greffe

Bilan pré greffe de première intention

- Evaluation Cardio vasculaire: ECG, Echo cardiaque, Echo doppler TSA
- Evaluation Respiratoire: RP et EFR
- Evaluation Rénale: Echographie, PU, PSA
- Evaluation Hépatique: Echo doppler, Angioscan, FOGD
- Consultation Anesthésie
- Consultation ORL et Stomato: radio sinus et panoramique dentaire
- Evaluation Gynéco: Frottis et Mammo
- Coloscopie
- Evaluation psy et nutritionnelle si besoin.

CONCLUSIONS

- Cirrhose et ses complications :
MELD > 15 et exceptions
Même si défaillance d'organes
- Hépatocarcinome:
Si patient transplantable avis préconisé
- Hépatite fulminante

