

Suivi du transplanté hépatique à long terme

Séminaire de formation en hépatologie
12-13 Janvier 2011

nabildebzi@yahoo.fr

Evolution des contre-indications

1983 (Washington) : thérapeutique reconnue

1993 (Paris)

Antécédent de cancer extra-hépatique...

Infection VIH

Age

Défaillance viscérale extra hépatique

2005 (Lyon)

Rémission > 5 ans

Infection VIH contrôlée

Limites reculées (65 à 70 ans)

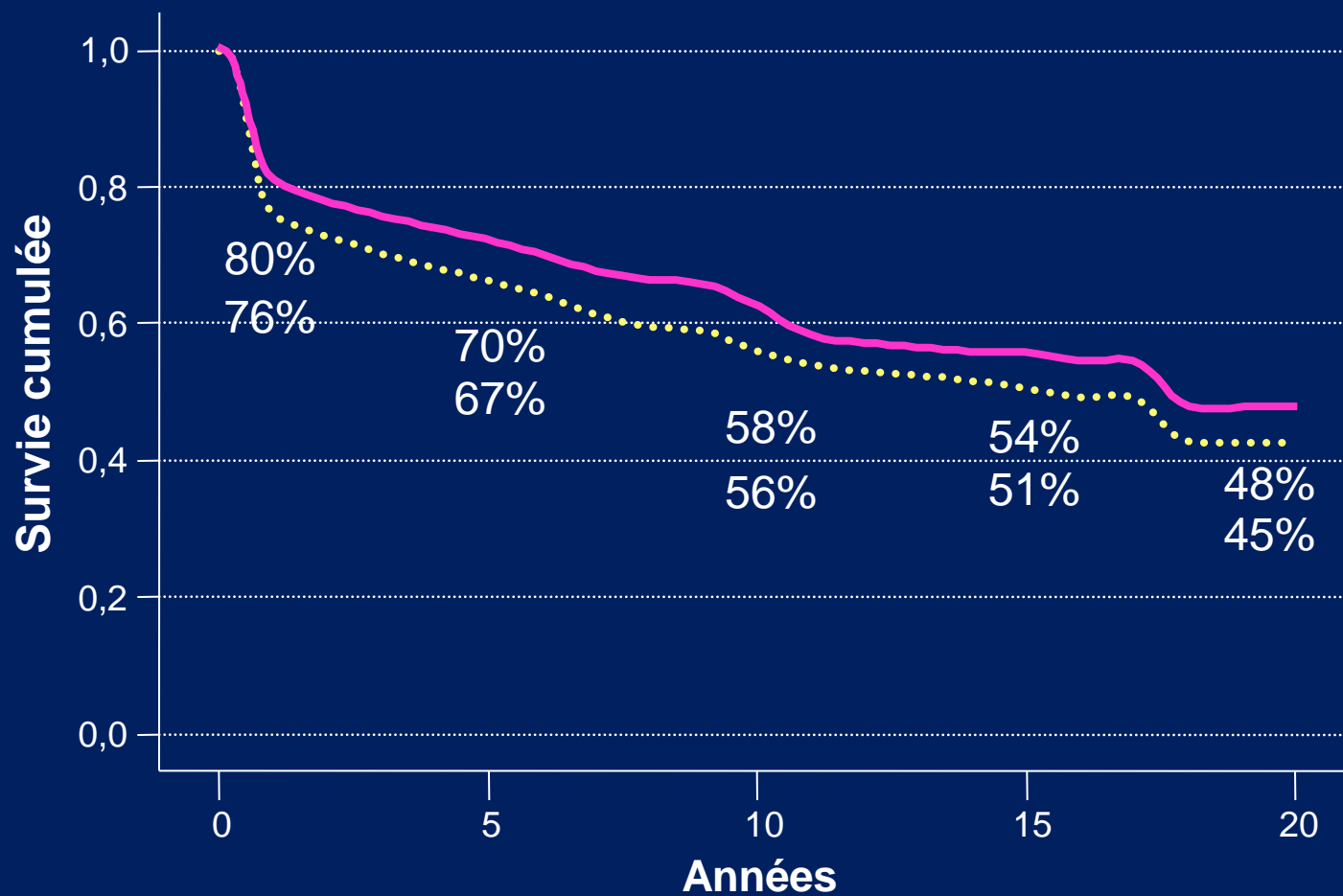
Greffes combinées

K.BOUDJEMA Conférence de Consensus indications de la transplantation hépatique 19-20 janvier 2005 Lyon , Texte long P 3

Consensus statement on indications for liver transplantation : Paris June 22-23 1993 .

Hepatology 1994 ; 20 : 63S-68S

Survie globale des malades





Suivi à long terme > 3 mois

Rejet chronique

Rejet aigu tardif

Complications du traitement immunosuppresseur

-Insuffisance rénale

-Dyslipidémie

-HTA

- Diabète

Récidive de la maladie initiale

Complications biliaires tardives

Complications ostéo-articulaires

cancers

Médicaments immunosuppresseurs

Corticostéroïdes

- *Prophylaxie et traitement curatif rejet aigu (bolus)
- *Effets secondaires ++
HTA, diabète, dyslipidémie

Inhibiteurs de la calcineurine

ciclosporine, tacrolimus

- *Prophylaxie et traitement curatif rejet aigu (tacrolimus) et rejet chronique débutant (tacrolimus)
- *Effets secondaires : néphrotoxicité ++ CSA, Diabète ++FK
- *Monitoring thérapeutique : C0 et C2 (ciclosporine)
- *Métabolisme hépatique : cytochrome p450

Inhibiteurs de la synthèse des purines

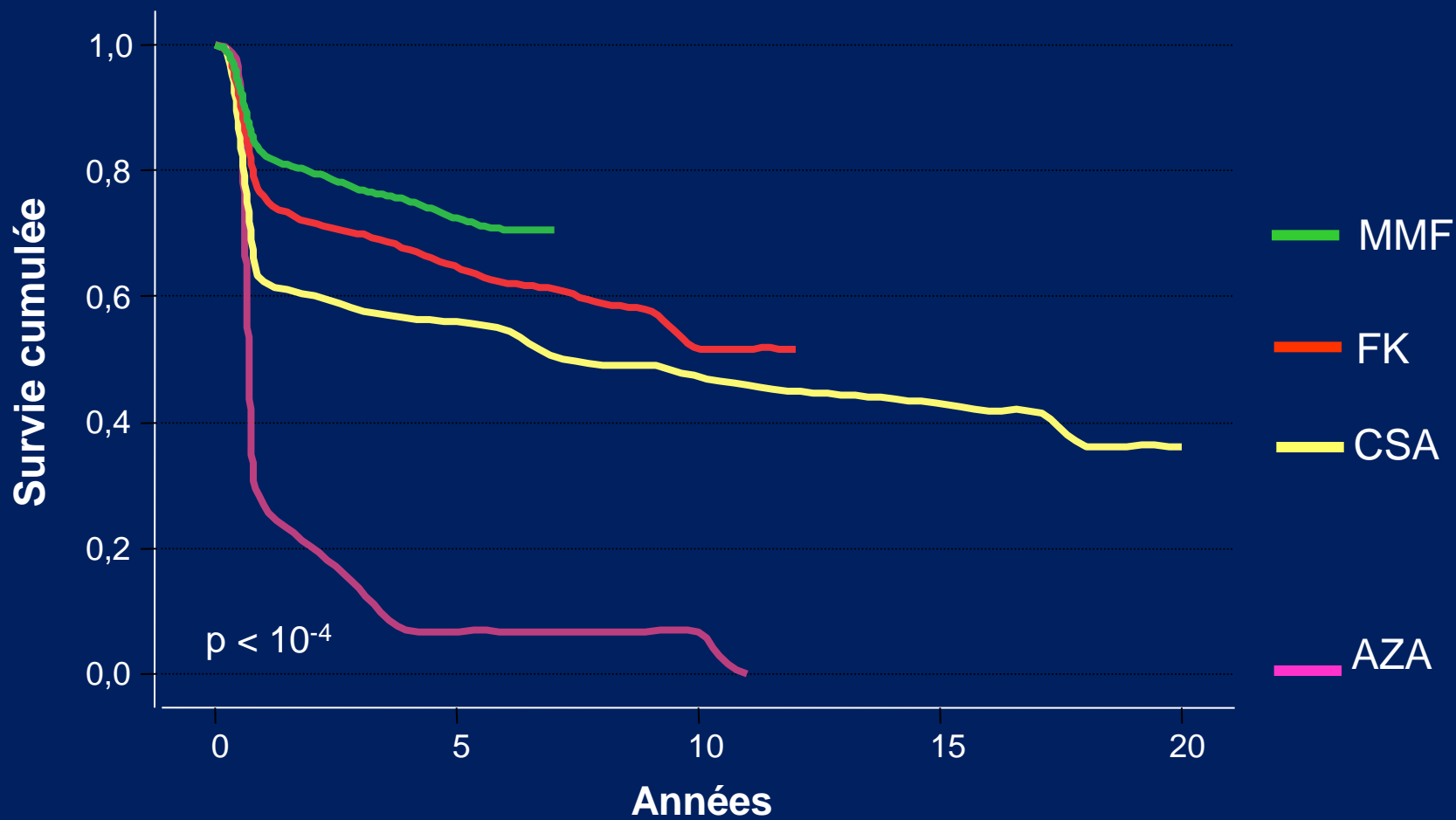
azathioprine, mycophenolate mofetil

- *Prophylaxie et traitement curatif rejet aigu et chronique
- *Effets secondaires digestifs et hématologiques
- *Suivi pharmacothérapeutique ?

Inhibiteurs de la mTOR

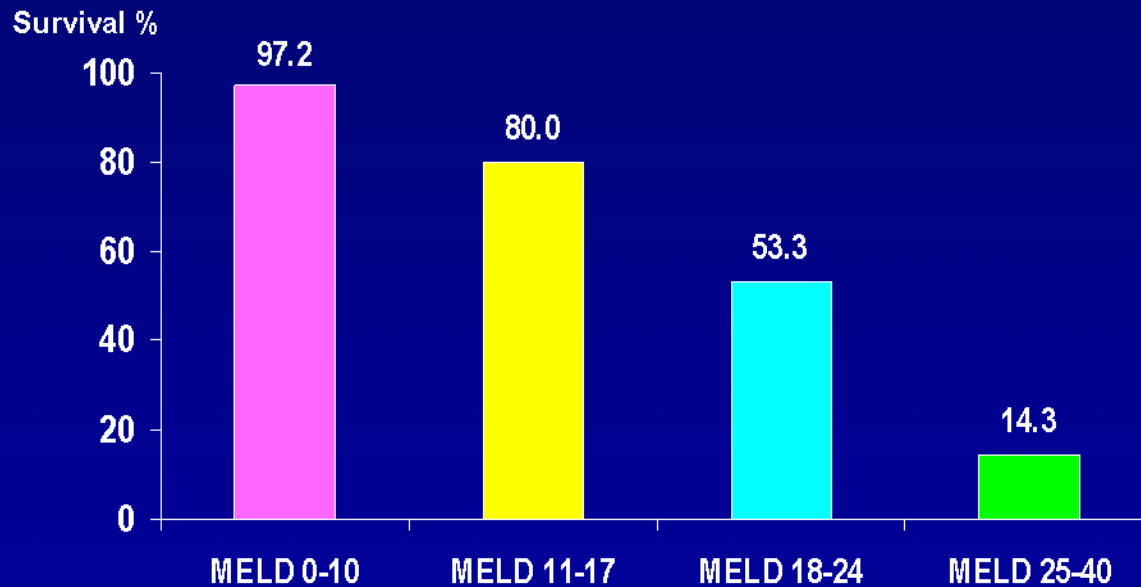
Ac polyclonaux et monoclonaux

Survie greffons et immunosuppression



Survie à 3 Mois en fonction du MELD

90-Day Survival by MELD Band



Score MELD : exemples

	Bilirubine ($\mu\text{mol/L}$)	INR	Créatinine ($\mu\text{mol/L}$)	MELD	Espérance de vie (mois)
# 1	60	1,7*	64	14	11
# 2	60	1,7*	115	20	9
# 3	60	1,7*	186	24	6,5
# 4	60	1,7*	Dialysé	31	4

*TP~50%

Insuffisance rénale sévère après TH

	OR
Ciclosporine (vs tacro)	1,2
VHC	1,2
IRA post-op	2,1
Diabète préTH	1,4
DFG préTH	
60-90 ml/min	1,4
30-60 ml/min	2,3
<30 ml/min	3,4
Dialyse préTH	1,5

Prévenir détérioration fonction rénale

Résultats de l'étude TRY

1509 patients



117 CNI + MMF

624 CNI seul

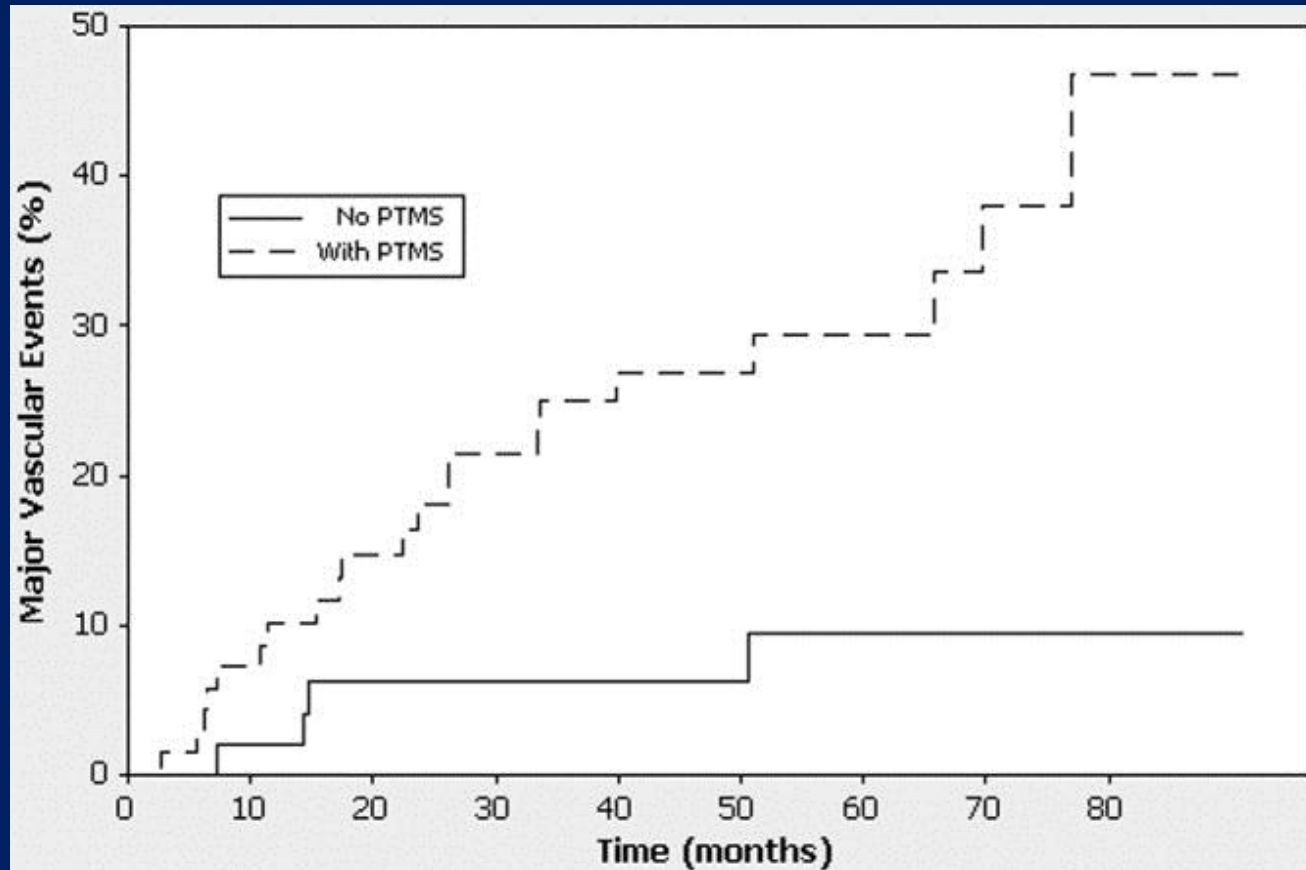
	117 CNI + MMF	624 CNI seul	
DFG moyen baseline	88 ml/mn	95 ml/mn	0.003
Delta DFG			
1 mois	- 16%	- 27%	<i>ns</i>
1 an	- 15.5%	- 29.9%	0.04
5 ans	- 14.6%	- 33.3%	0.01

Syndrome métabolique

Auteur	Année	N patients	Prévalence SM
Laryea <i>Liver Transpl</i>	2007	118	58%
Hanouneh <i>Liver Transpl</i>	2008	82	50%
Francioso <i>J Hepatol</i>	2008	75	43%
Bianchi <i>Liver Transpl</i>	2008	296	45%
Ford <i>JAMA</i>	2002	population US	24%

Risque cardiovasculaire après TH

Tabac , risque accrue de mortalité



Metabolic syndrome in liver transplant recipients : prevalence and association with major vascular events

Laryea M et al, Liver Transpl 2007;13:1109-14

Après TH

Population générale

Dyslipidémie

40-66%

10-15%

Diabète sucré

7-40%

3-6%

Obésité

30-70%

10-13%

(IMC>30)

HTA

40-80%

10-15%

PA>140/90

Dyslipidémie

- LDL > 4,9 mmol/l (1.89 gr)
- HDL < 0.9 mmol/l (0.34 gr)
- Cholestérol total/HDL > 5

CAT

Règles hygiéno-diététiques
en cas d'échec pravastatine 20 mg/j

Diabète

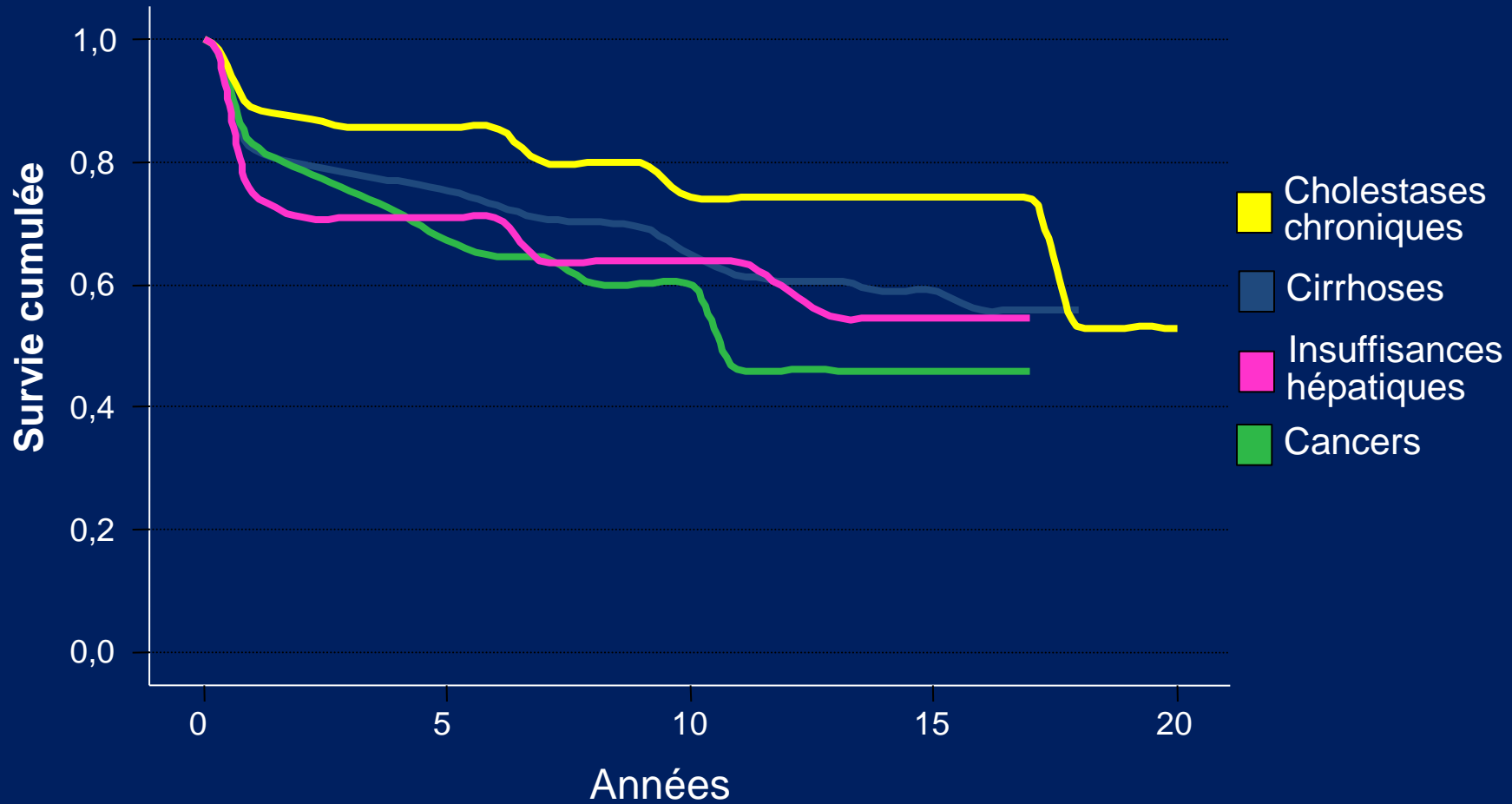
- Glycémie \geq 7mmol/l (1.26)
- Intolérance au glucose \geq 6.1 mmol/l (1.10) < 7
- Facteurs de risque :
 - Diabète pré TH
 - Obésité
 - Age > 45 ans
 - Sexe masculin
 - VHC
 - Corticoïdes (Bolus)
 - Tacrolimus
- CAT : objectif glycémie < 7 mmol/l et Hb glycée < 7%
 - RHD
 - DNID : Glucophage[®] , Glucor[®] , Novonorm[®] , Amarel[®] , Daonil[®]
 - Switch à la ciclosporine

HTA

- TA > 140/80
- Mécanisme : CTC et l'effet VC des anti-calcineurines
- CAT
 - Régime désodé si échec
 - 1^{er} intention
 - Inhibiteurs calciques (Amlodipine ; Nicardipine (CP450Y))
 - Thiadiziques
 - B₁ bloquant
 - 2^{ème} Intention
 - Inhibiteurs de l'angiotensine (captopril ; ramipril)
 - Spironolactone
 - Risque d'hyperkalémie

Récidive de la maladie initiale

Survies en fonction des indications



Cirrhose biliaire primitive

- 10% à partir de 5 ans
30% à 10 ans
Les ACAM ne sont pas un bon outil
CDD : cholestase biologique
Diagnostic histologique : dg différentiel Rejet
Plus de récidence FK > CSA
TRT : AUDC mais à prouver
- Expérience de Paul Brousse :
PBH 1 an prédictive si Infiltrat plasmocytaire
portal
Re TH : 1/104 après 14 ans

Cholangite sclérosante primitive

- Rare
- Diagnostic difficile = Diagnostic différentiel
 - rejet chronique
 - Thrombose de l'AH
- Diagnostic
 - Angiocholite
 - Cholestase biologique
 - Bili-IRM
 - PBH : fibrose péri-canalaire
- Cplcts spécifiques
 - Cancer du colon MICI
 - Cancer sur moignon biliaire résiduel

L'hépatite Auto-immune

- Récidive 10 à 30%
- Diagnostic
 - Augmentation des transaminases
 - Augmentation des Ig G
 - Auto-AC peu de valeur
 - PBH
- TRT : Corticothérapie (maintenir une année en post TH

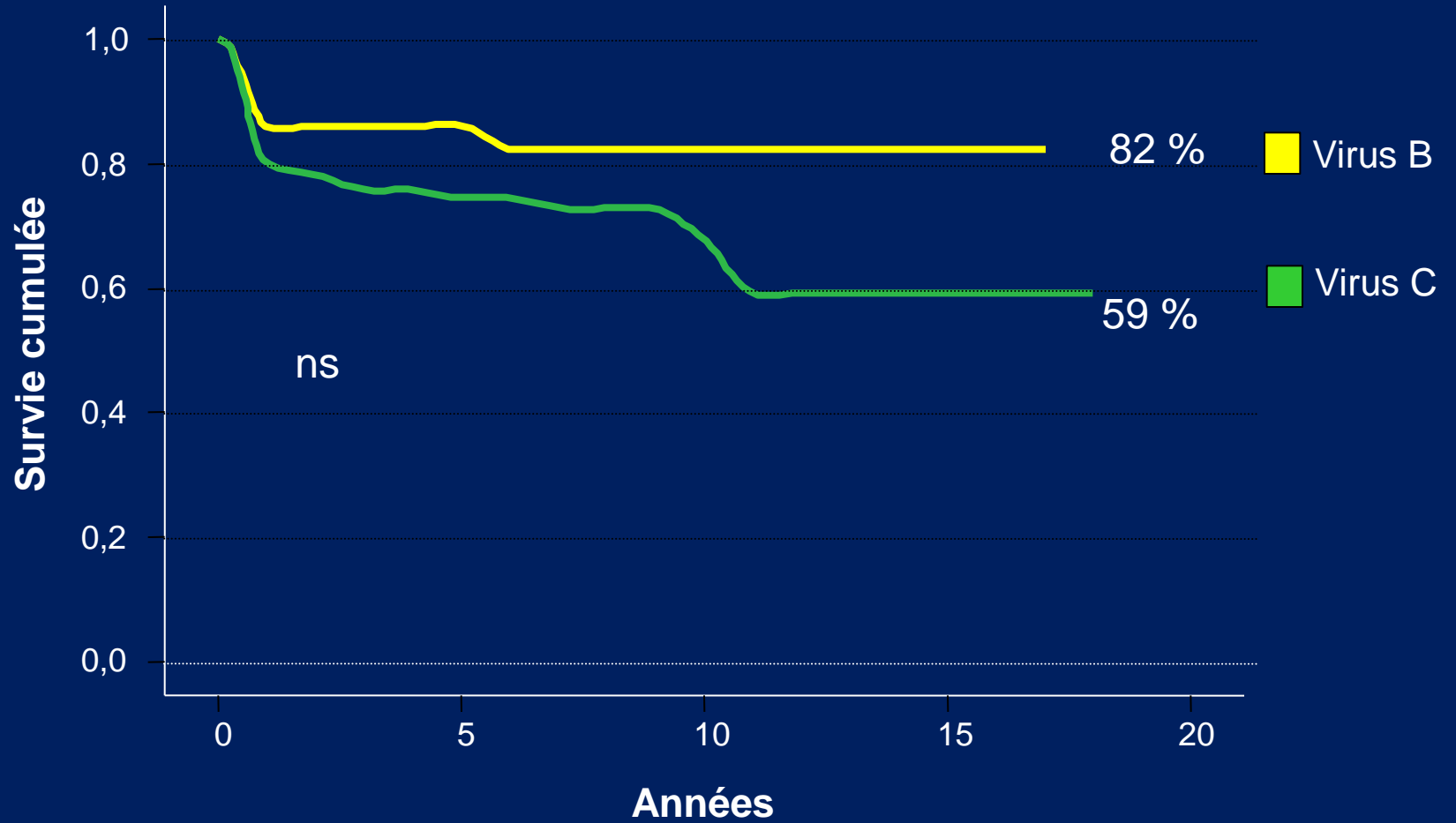
La maladie alcoolique du foie

- Récidive de l'alcoolisme 10-40% malgré des critères stricts pré-TH
- 10% récidive sévère : ASH , Cirrhose
- Susceptibilité du greffon
- TRT : prévention de la maladie alcoolique

Carcinome hépato-cellulaire

- Récidive sur le greffon
- Métastases à distance
- Diagnostic de la récurrence
 - Les critères pré-greffe
 - Imagerie quand ? Comment ?
 - Scanner thoraco-abdominal
 - AFP +++ is back

Cirrhoses virales



Transplantation hépatique VHB

Statut

Ag HBs +
ADN VHB -

Ag HBs +
ADN VHB +

Pré-TH

pas de ttt

Analogues NUCs/NUCt

J0-J7

HBIG i.v
10000 U/j

Post-TH

HBIG i.v
Ac anti-HBs > 100 ui/L

HBIG i.v
Ac anti-HBs > 500 ui/L
+ NUCs/NUCt

Transplantation hépatique VHB

147 patients

Pré-TH

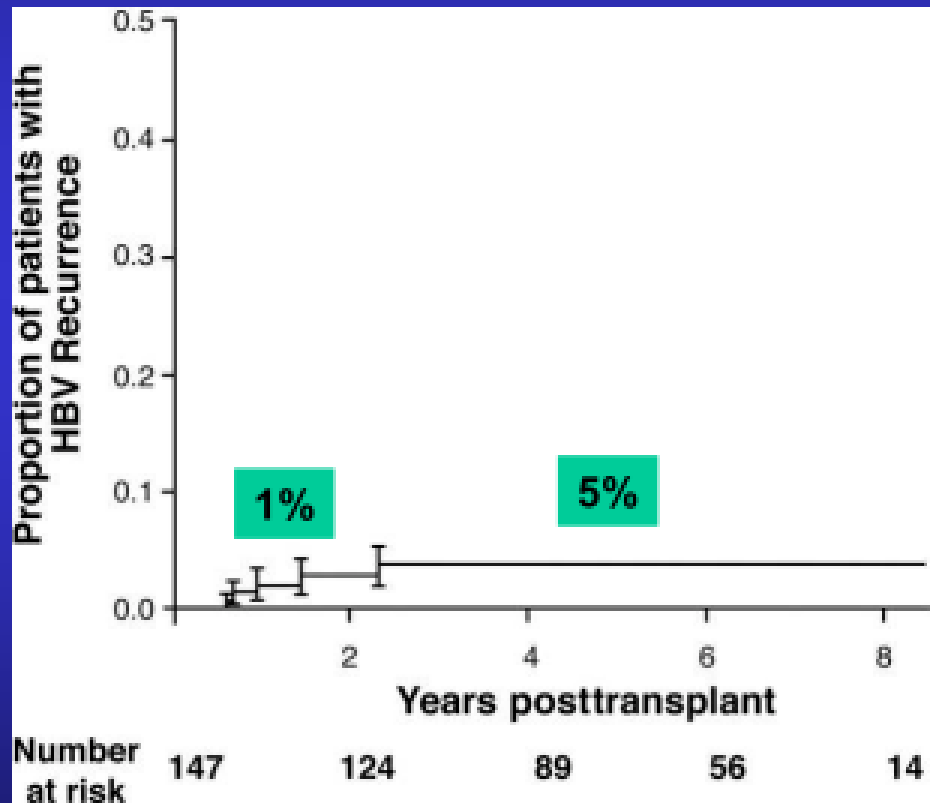
LAM si ADN +

Post-TH

LAM + HBIG i.m

800 u/j J0-J7

800u/mois



Gane EJ, Gastroenterology 2007

Transplantation hépatique VHC

Récidive virologique # 100%

Hépatite à 5 ans : 75 à 80%

Cirrhose à 5 ans : 10 à 25%

Cirrhose à 10 ans : 20 à 40%

Prophylaxie : négativer virémie avant TH

Transplantation hépatique VHC

Traiter avant la TH

Recommandations ILTS 2003

Faut-il traiter?	Child-Pugh	MELD
Traitement recommandé	< 8	<19
Traitement possible	8-11	19-25
Ne pas traiter	> 11	> 25

Transplantation hépatique VHC

Prévenir la récurrence après la TH

Traitement préemptif : le plus précoce après la greffe,
sans attendre la récurrence histologique → SVR 0 à 33%

Arjal RR, Aliment Pharmacol Ther 2007

Immunosuppression « à la carte »

éviter les bolus de solumedrol® pour traiter rejet +++
ciclosporine / tacrolimus

Complications biliaires

- THDV (30%) > THDC
- Perte du greffon 1 à 3%
- Sténoses anastomotiques (Technique , AH et/ou fibrose post op)
- Sténoses non anastomotiques (Ischémie froide prolongée, CMV, rejet chronique , liquide de conservation , incompatibilité ABO , récurrence d'une CSP.
- Diagnostic : Cholestase clinique , Biologique , Bili IRM
- Diagnostic différentiel : rejet , thrombose de l'AH
- TRT : Voie endoscopique (USA 45%) +++ ,
TCTH (22%) , chirurgie (29%) .
Résultats : 40-80%

Complications ostéo-articulaires

- L'ostéoporose est définie par une DMO $< 2,5$ écart types associée ou non à une ou plusieurs fractures
- L'année qui suit la TH est associée à une masse osseuse faible et à un risque fracturaire (20-30%)

La recherche de facteurs de risque et l'ostéodensitométrie doivent faire partie du bilan pré-TH

Facteurs de risque d'ostéoporose au cours des hépatopathies chroniques

Indépendants de la présence d'une hépatopathie

Âge, sexe féminin

Indice masse corporelle < 19 kg/m²

Alcool

Tabac

Corticothérapie > 5-7,5 mg/j > 3 mois

Inactivité physique

Antécédent fracturaire (personnel, familial)

Hypogonadisme

Ménopause précoce < 45 ans

Liés à la présence d'une hépatopathie

Cytokines

Leptine

Insuffisance vitaminique D

Malabsorption

Génotypes récepteurs Vit D

Malnutrition

Bilirubine

Cirrhose

Traitement immunosuppresseur

- TRT = TRT ostéoporose post ménopausique
 - *RHD : suppression : Tabac , OH .
Exercice physique
 - *Supplémentation vit D 800 UI/J , Ca++ 1gr/j
 - *Traitement oestrogénique : CBP ; Ménopause précoce , hypogonadisme .Patch 50ug 2j /sem
risque d'HTA et métrorragies
 - *Biphosphonates : l'Alendronate (fosamax[®] 70 ;
Risédronate (Actonel [®]35) chez les transplantés
augmentent la DMO mais ne diminuent pas le risque
fracturaire

Cancers

- Prévalence des cancers de novo : 3 – 17%
- Les IS sont responsables de la prolifération de virus oncogénique : EBV
- Soleil , tabac , alcool
- Hépatopathie : CSP et Cancer colo-rectal MICI
- Tumeurs cutanées : spino-cellulaires X 60
Facteurs de risque : soleil , > 50 ans , teint , yeux ,cheveux clairs , polymorphisme p53, Hépatopathie (CSP, HAI traitée par IS avant TH,OH)
- CAT
Consultation dermatologique annuelle

- Syndromes lympho-prolifératifs
Prévalence : 1.7 à 4%
Prolifération B + EBV
Souvent 2 années post TH , rare avec les nouveaux protocoles
les formes tardives sont des LMNH T se voit en cas de VHC et OH
- Tumeurs solides : risque X 3 (Colon X 12 , Sein X 30)
Facteur de risque : CSP , cirrhose OH
CAT : Coloscopie annuelle
Examen ORL annuel

CONCLUSION

