

# Actualités en Transplantation Hépatique

Dr Filomena Conti

Hôpital Cochin

# L'attribution des greffons hépatiques doit obéir à 2 obligations

Équité des chances pour l'obtention d'un greffon      Efficacité

- indicateurs :
  - ❖ mortalité en liste d'attente
  - ❖ délai en liste d'attente

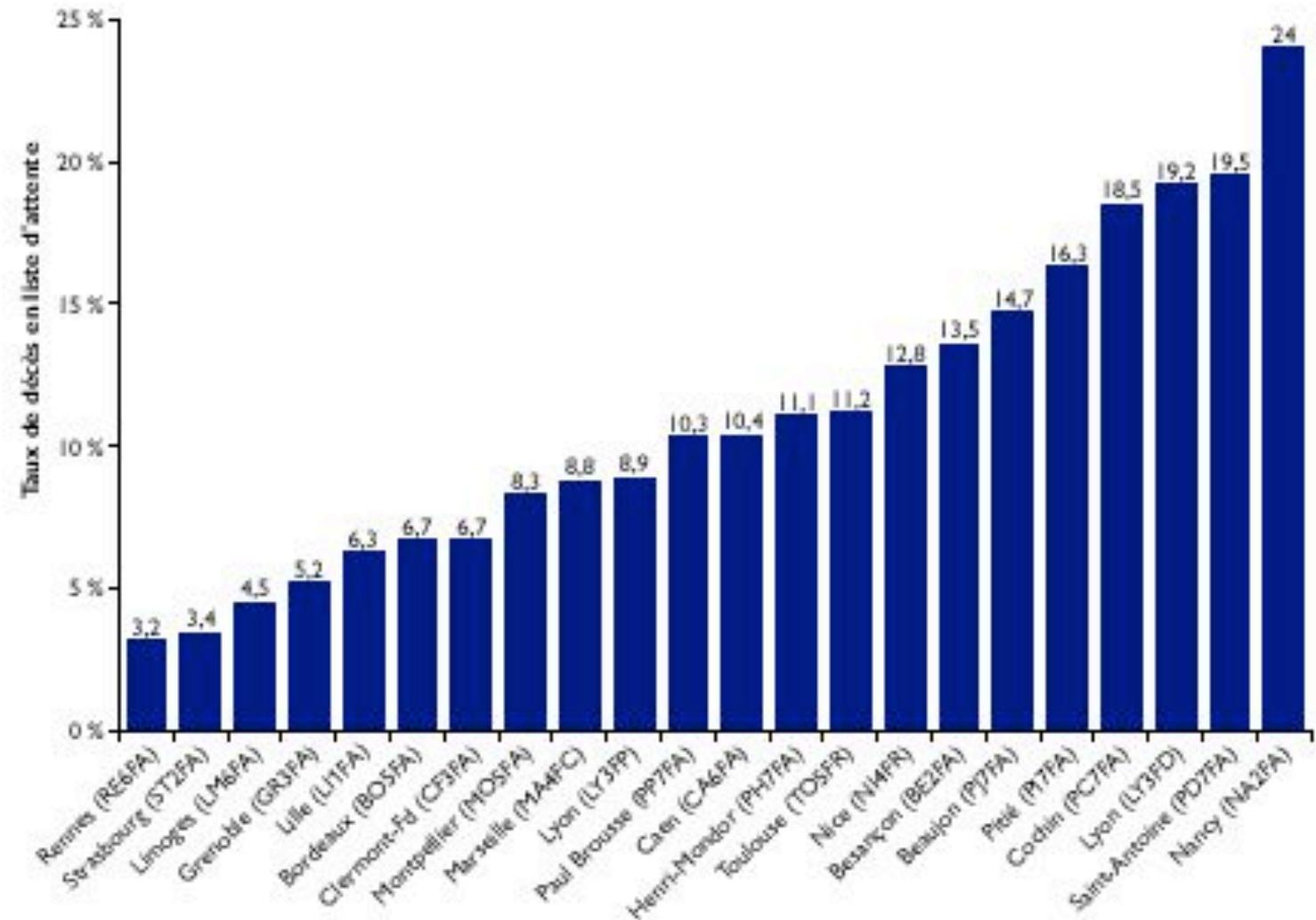
- indicateur :
  - ❖ mortalité totale (liste + post-TH)

# Modèle français

avant 2007

- ❖ Priorité locale > régionale > nationale
- ❖ Appel des équipes selon un ordre pré-établi
- ❖ Exceptions : super-urgences, urgences, priorité pédiatrique, priorité multigreffé
- ❖ Gestion laissée aux équipes (Pas de règles communes sur les indications, hétérogénéité des indications)
- ❖ Gravité : Child ou bilirubine, présence ou non d'un CHC

Figure F 18 Variations des taux de décès en liste d'attente selon l'équipe



Agence de Biomédecine, 2004

## Délai d'attente moyenne selon les interrégions

	1er quartile	2ème quartile	3ème quartile
<b>Interrégion</b>			
<b>Nord</b>	0,8 (0,7- 1,0)	1,8 (1,5- 2,1)	4,2 (3,3- 5,3)
<b>Est</b>	0,8 (0,7- 0,9)	2,1 (1,9- 2,2)	5,1 (4,3- 5,5)
<b>Centre-Est/ La Réunion</b>	1,7 (1,5- 1,8)	4,6 (4,2- 4,9)	10,4 (9,3- 11,5)
<b>Ouest</b>	0,4 (0,3- 0,4)	0,9 (0,9- 1,0)	2,4 (2,1- 2,7)
<b>Ile-de-France /Centre/ Les Antilles</b>	2,1 (2,0- 2,3)	5,1 (4,9- 5,4)	12,0 (11,2- 13,0)
<b>Sud</b>	1,0 (1,0- 1,1)	2,8 (2,6- 3,0)	6,3 (6,0- 6,8)

p < 0,0001

# MELD = Model for End-stage Liver Disease

- ❖ Crée en 2000 pour définir le risque de décès après pose d'un TIPS (3 mois)
- ❖ Prédit la survie des cirrhotiques à 3 mois
- ❖ Utilisé depuis février 2002 pour l'allocation des greffons hépatiques aux USA

Malinchoc M, Hepatology 2000

Wiesner RH, Liver Transplant 2001

# MELD

$$\text{MELD} = 10 \times [$$
$$\quad 0,957 \times \log_e \text{créatinine (mg/dl)}$$
$$\quad + 0,378 \times \log_e \text{bilirubine (mg/dl)}$$
$$\quad + 1,12 \times \log_e \text{INR}$$
$$\quad + 0,643]$$

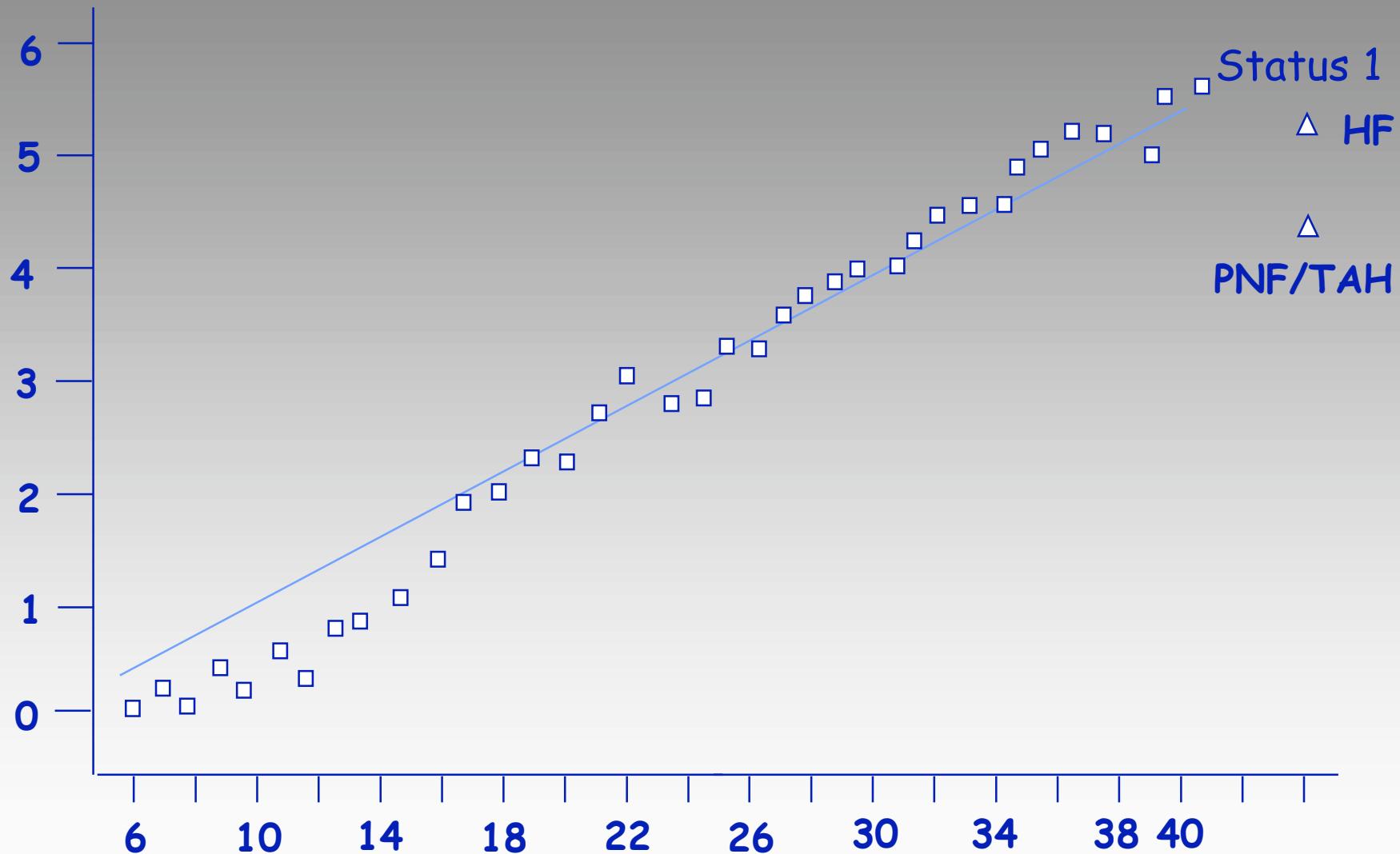
Créatinine « cappée » à 4 mg/dl

Valeurs minima de 1

MELD score « cappé » à 40

Analyse à 18 mois d'utilisation

## RR mortalité en liste d'attente



Olthoff et al, Liver Transplant 2004

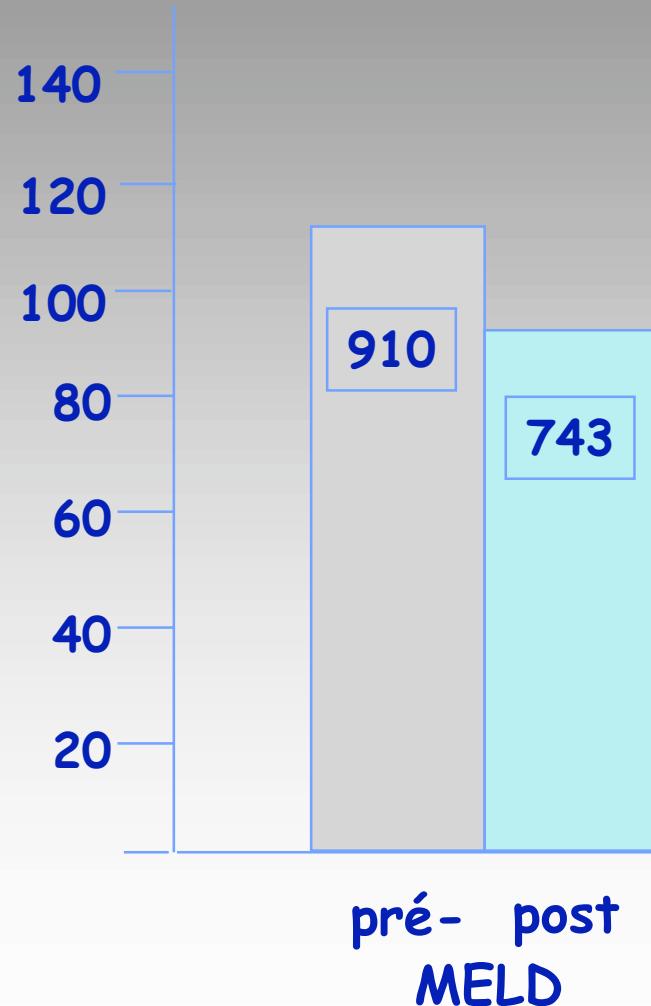
# Concordance du MELD

- Mortalité en liste d'attente
  - Mortalité post - TH
- 

- 1ère TH = 0,85
- reTH = 0,79
- 1ère TH = 0,53
- reTH = 0,51

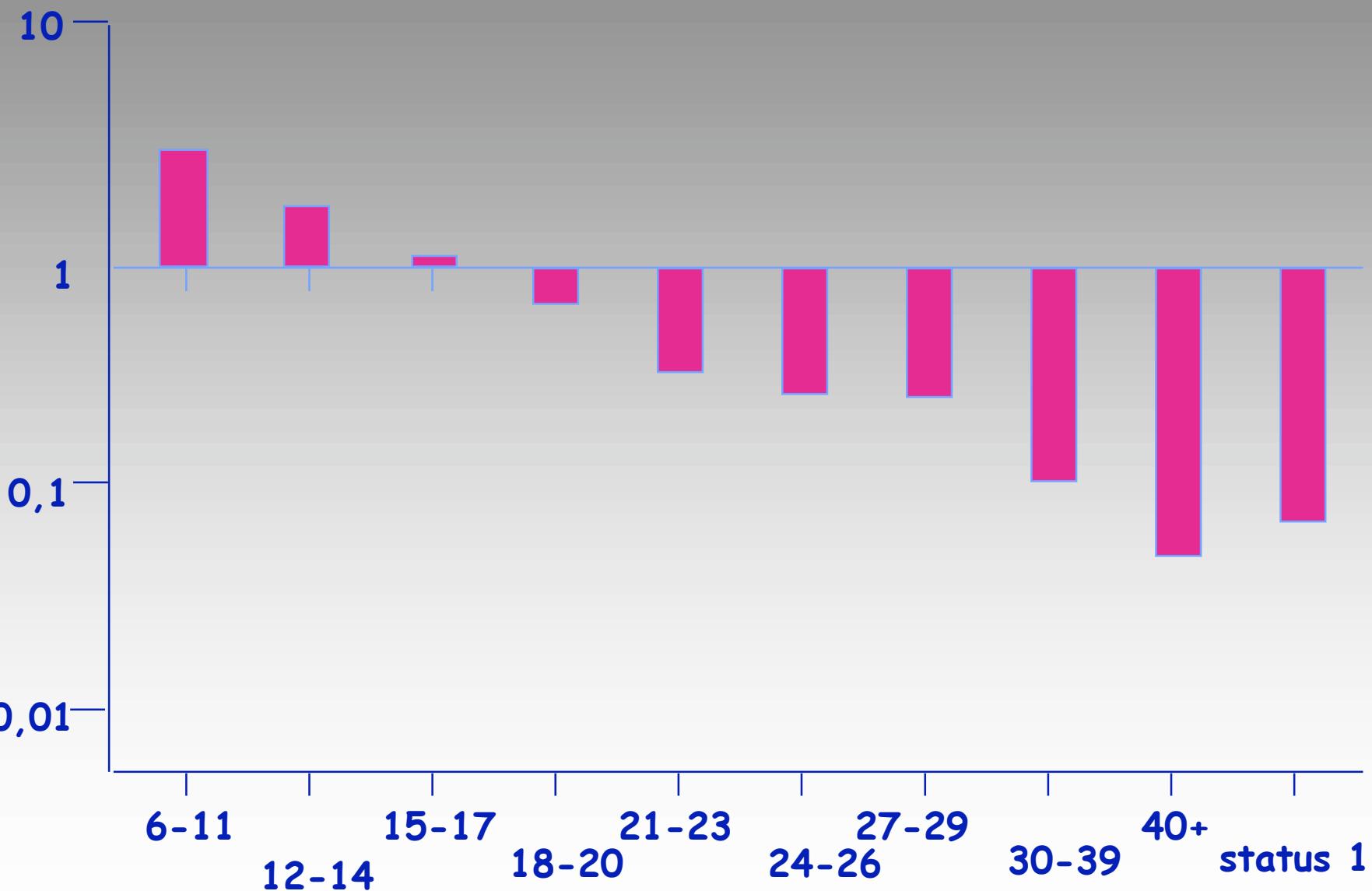
Edwards E, Harper A, AASLD 2004

Décès /1000 patients-années



Olthoff et al, Liver Transplant 2004

## RR mortalité (TH/liste d'attente)



# Les exceptions = Le CHC

- « Exceptions standard »
  - CHC
  - Autres : M. métaboliques, sd hépatopulmonaire, HTAP...
  - Foie/intestin
- Exceptions non standard
  - Regional Review boards
  - 85 % des requêtes acceptées

## MELD (80 % des inscriptions)

20 % transplantés  
65 % en liste d'attente  
Décès 8 %

## Exceptions (CHC 14,5 %, div 5 %)

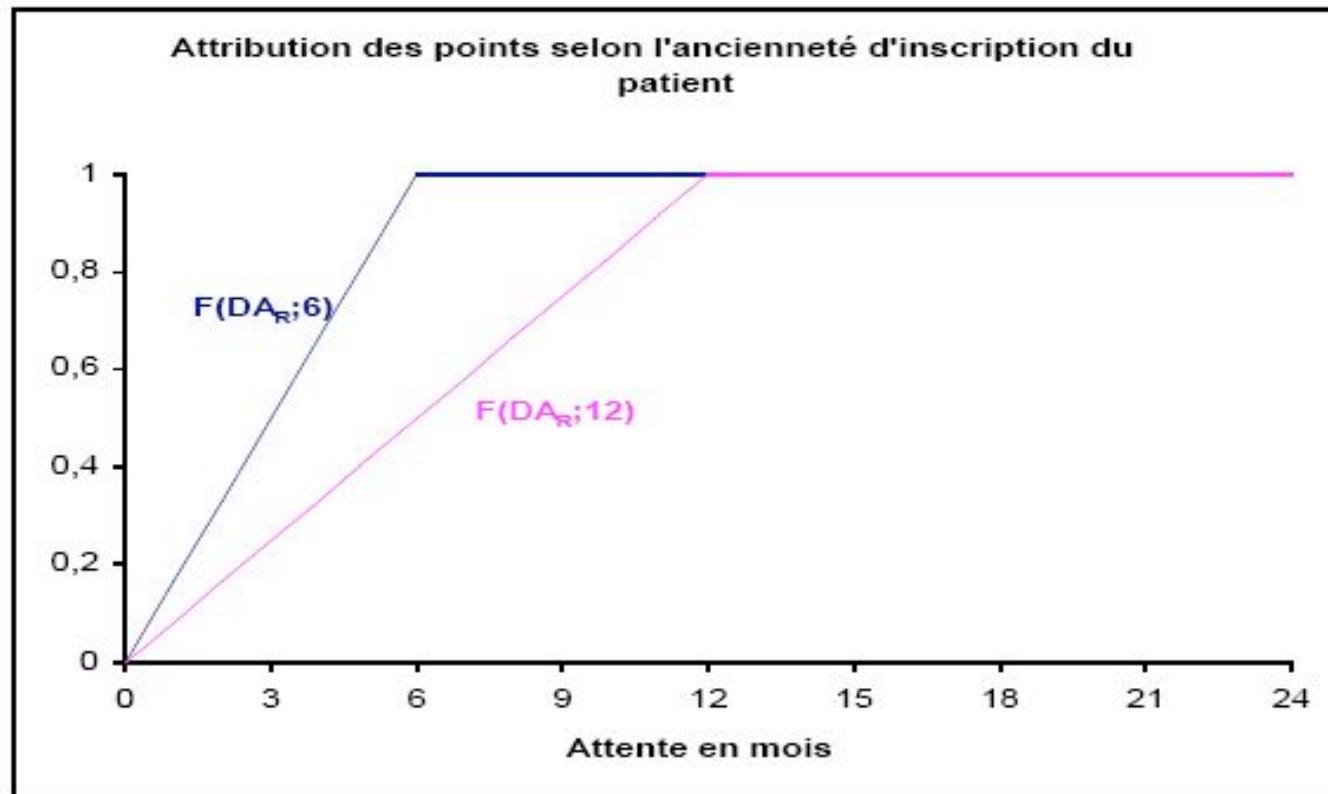
55 % transplantés  
35 % en liste d'attente  
Décès 5 %

# Le Score Foie retenu

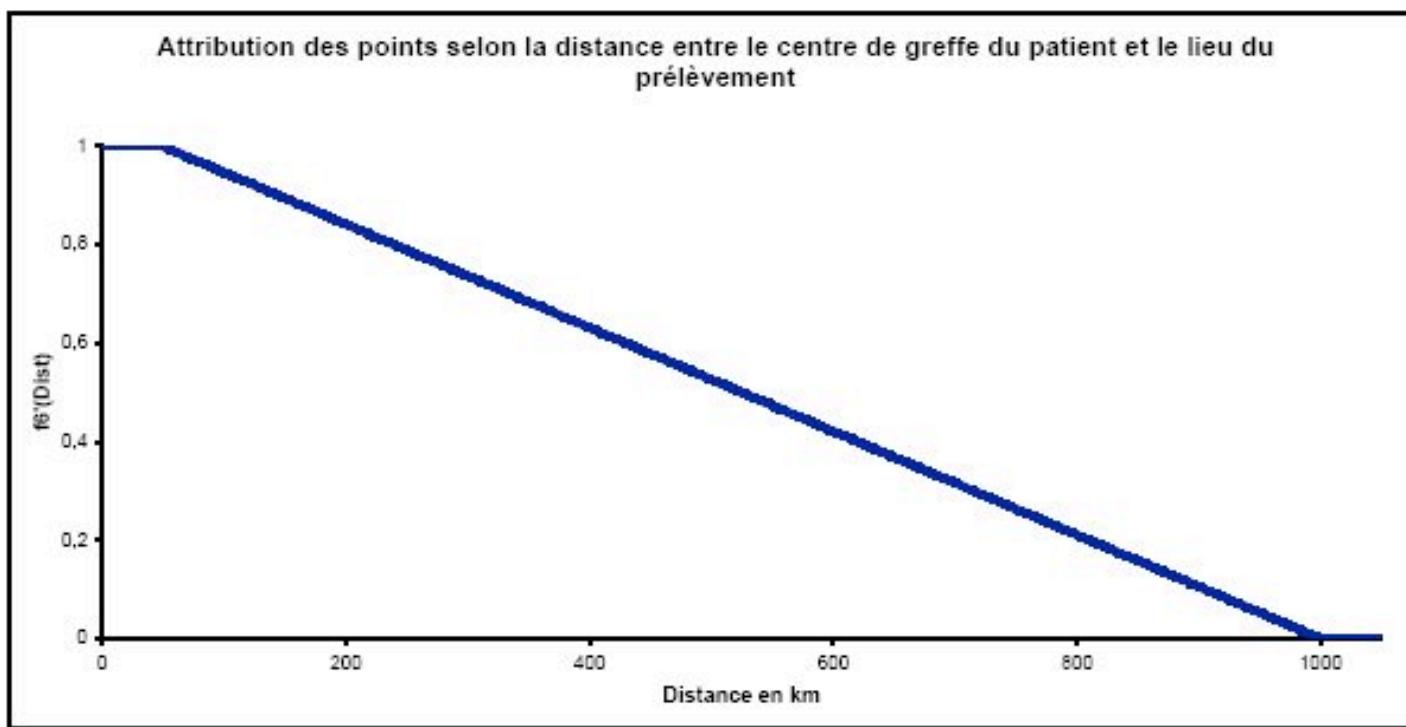
1000.f1(MELD)

- + Si(CHC TNM1).200.f2(DA; sur 12 mois)
- + Si(CHC TNM ≥2).200.f2(DA; sur 6 mois)
- + Si(MHNC).300.f2(DA; sur 12 mois)
- + Si(ReTx).80.f2(DA; sur 6 mois)
- + 10.f3(DA)
- + 300.f4 (DLPG)

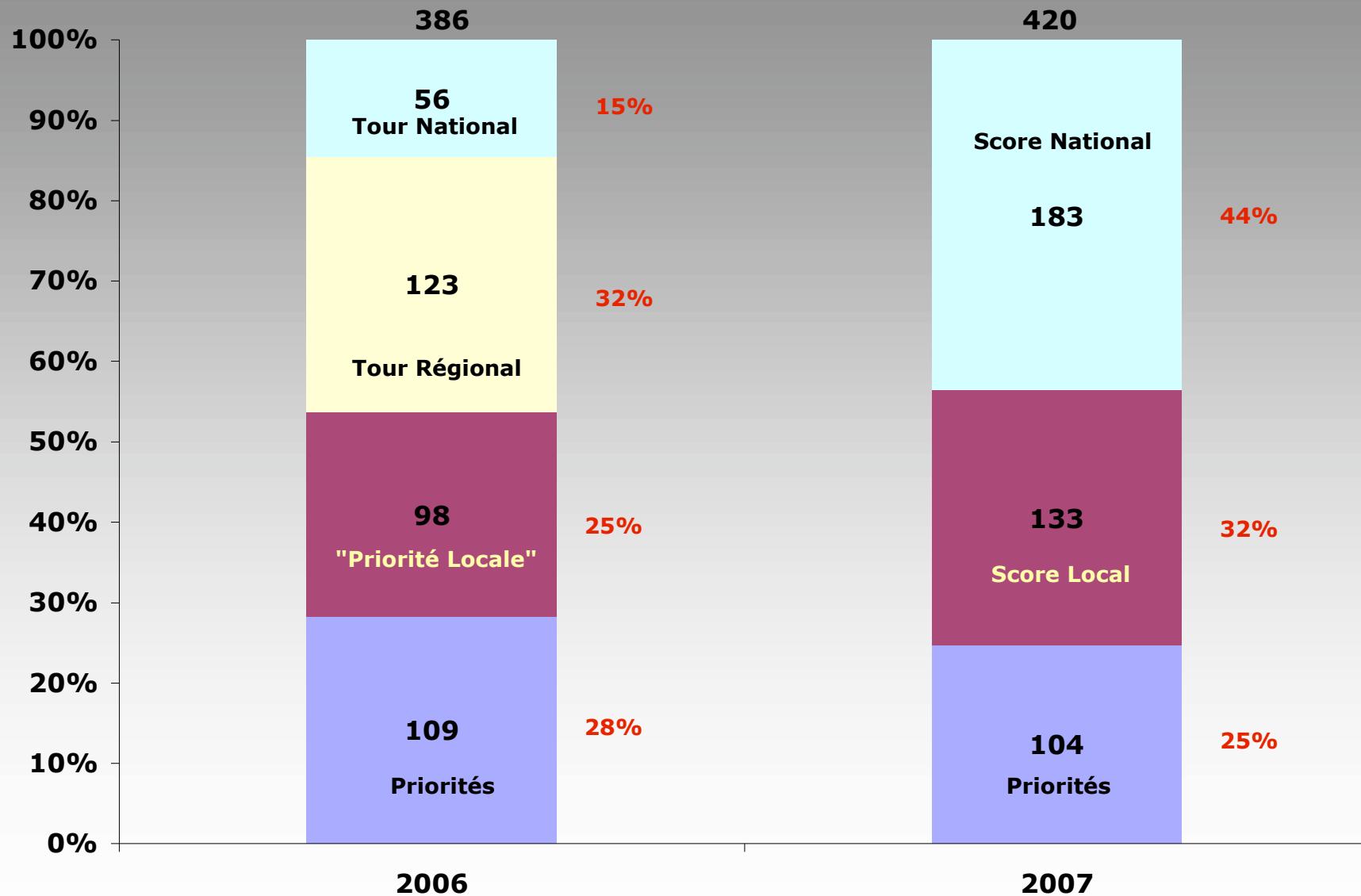
## Fonction basée sur la DA



## Fonction basée sur la Distance

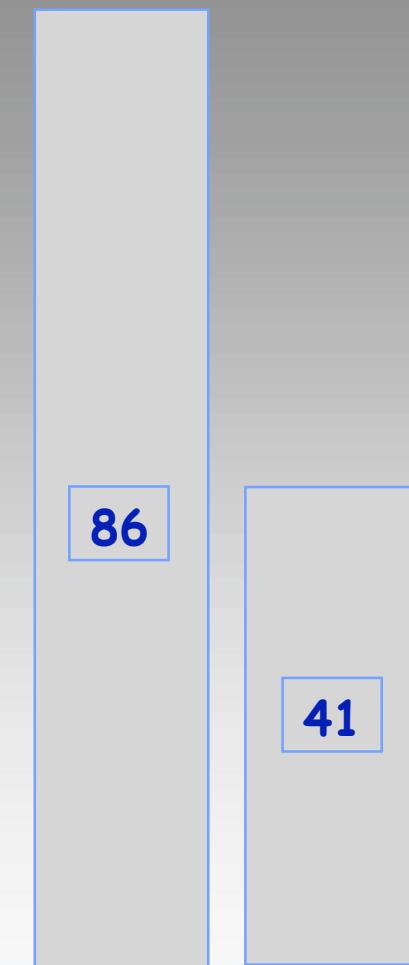
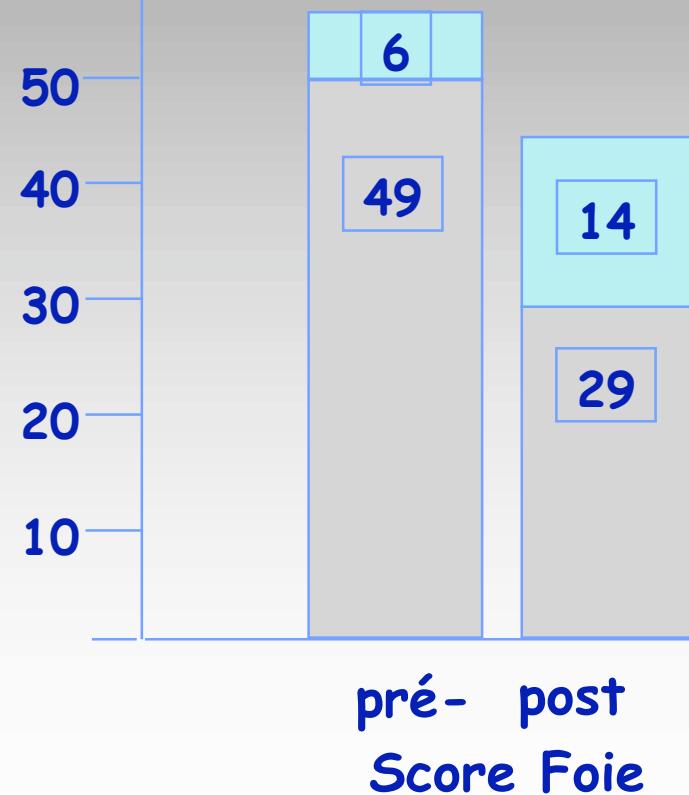


# Résultats préliminaires : comparaison de 2006 et 2007 sur 5 mois

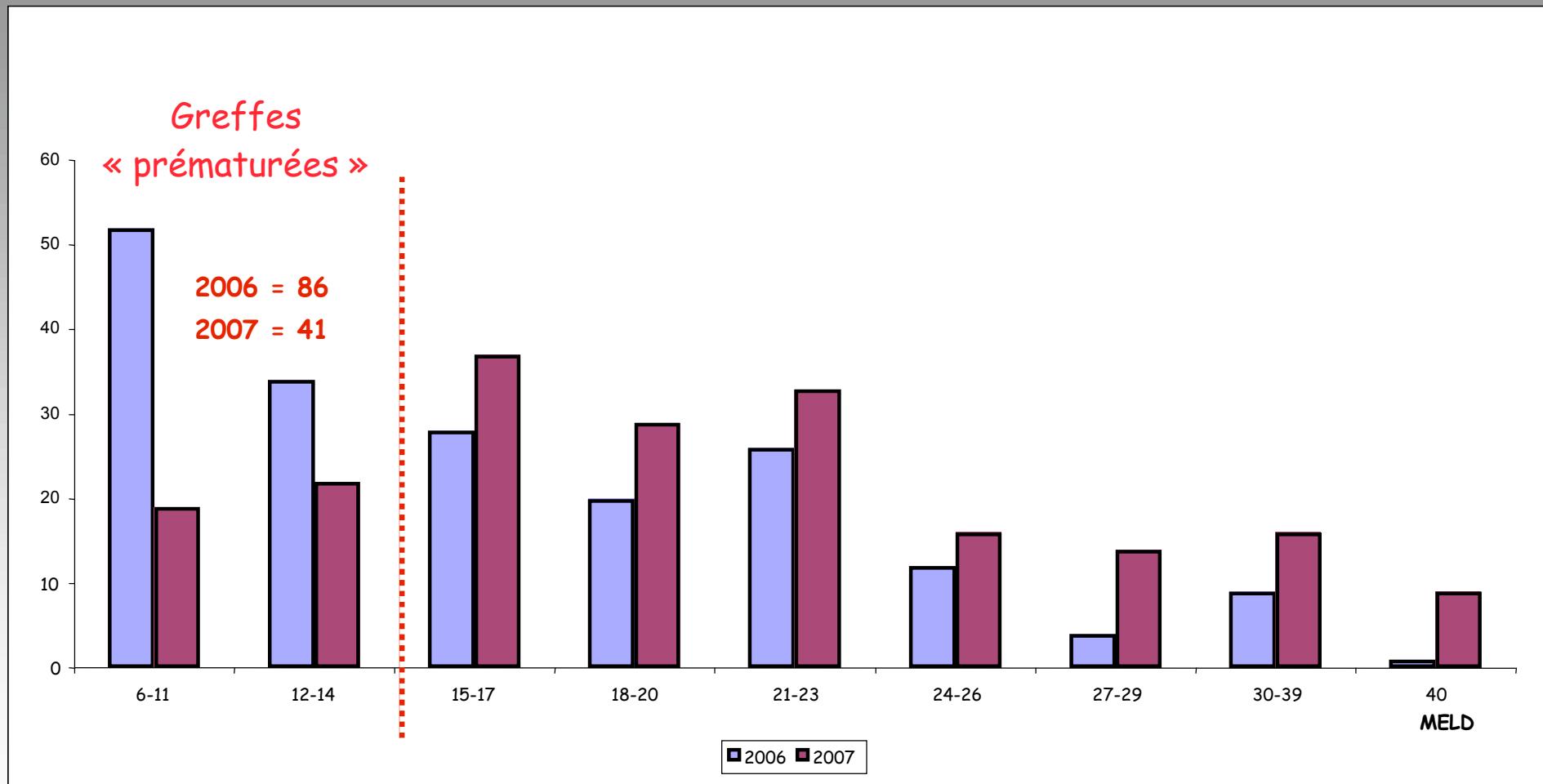


Greffes  
« prématurées »

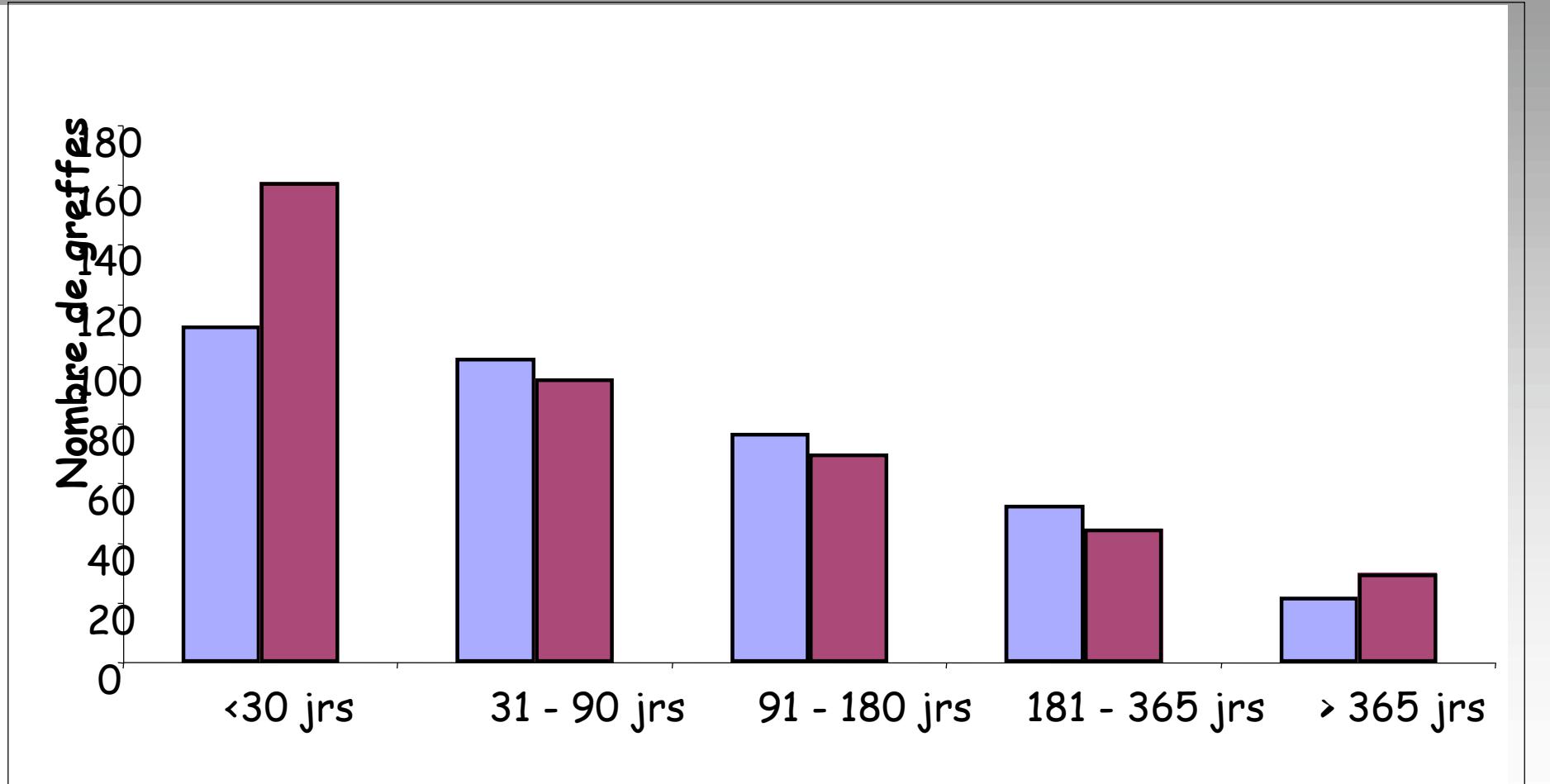
Décès /  
sorties de liste



## Répartition du MELD chez les patients greffés ayant une Cirrhose entre le 06/03 et le 05/08



## Attente des patients greffés entre le 06/03 et le 05/08



# Le Score Foie modifié

1000.f1(MELD)

+ Si(CHC TNM1).200.f2(DA; sur 12 mois)

+ Si(CHC TNM ≥2).200.f2(DA; sur 6 mois)

+ Si(MHNC).300.f2(DA; sur 12 mois)

+ Si(ReTx).80.f2(DA; sur 6 mois)

+ 10.f3(DA)

+ 300.f4 (DLPG)

+ 1000.Si (EXPT).f2(DA; seuil 0,3, 6 ou 12 mois

# Conclusions

## Le Score Foie

- diminue les décès et les retraits de liste pour aggravation,
- diminue le nombre de greffes "prématurées",
- améliore et accélère l'accès à la greffe pour les malades ayant une cirrhose sévère.

Ces résultats encourageants devront être confirmés à 1 an.

# Limites liées aux patients

- 1. les hépatopathies non prises en compte par le MELD ou le Score Foie
- 2. les patients VHC + et coinfectés VHC/VIH
- 3. les patients de groupe sanguin B ou AB
- 4. Les jeunes enfants

## Excellents résultats de la TH pour CHC après réduction tumorale « downstaging » avant TH

- Critères de Milan (1 nodule  $\leq 5$  cm ou  $\leq 3$  nodules  $\leq 3$  cm chacun)
  - Critères de l'UCSF (1 nodule  $\leq 6,5$  cm ou  $\leq 3$  nodules  $\leq 4,5$  cm chacun ou somme  $\leq 8$  cm)
  - Étude prospective (61 patients) ayant un CHC au-delà des critères de Milan
    - 25 patients : 1 nodule (5,2 - 8 cm de diamètre)
    - 35 patients : 2 à 5 nodules (2-5 cm de diamètre)

## Traitement de réduction tumorale

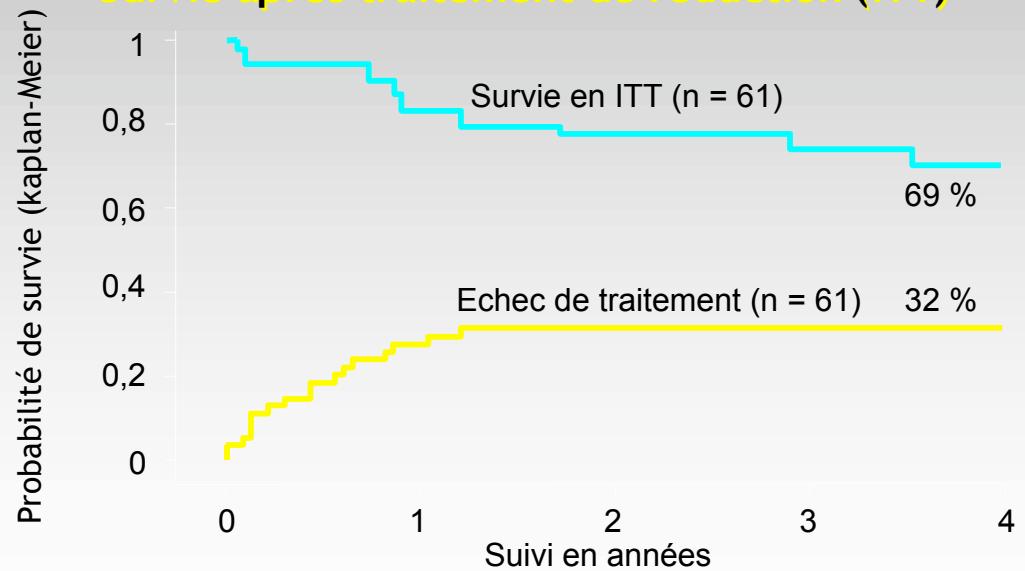
	Pts
RF*/laparoscopie	11
Chimioembolisation (CE)	15
CE + alcoolisation	6
CE + RF percutanée	9
RF*/Laparoscopie + CE	14
Résection	6

\*RF: Radiofréquence

## **Succès : nécrose tumorale complète ou tumeur dans les critères de Milan**

Succès : 43 patients (70,5 %)  
Transplantés : 35 pts (+ 6 sur liste attente)

## Survie après traitement de réduction (ITT)



## Survie post-transplantation : 92,1 % à 4 ans

# **Carcinome hépatocellulaire:temps d'attente en liste**

Chao SD. Am J Transpl 2007;7:1594-1600.

**100 patients avec des critères T2, 90 avec donneur cadavérique et 10 avec donneur vivant**

**Le temps d'attente n'est pas prédictif de la récidive: < 3 mois, 3-6 mois et > 6 mois**

**Survie sans récidive à 5 ans: 87% à 92% selon le temps d'attente (ns)**

**Prédicteurs de la récidive: >T3A, > T2 (Milan), invasion vasculaire, AFP**

# **Carcinome hépatocellulaire. Critères « super-étendus »**

Soejima Y. Transplantation 2007;83:893-899.

**60 patients avec donneur vivant**

**Aucune limite du nombre de nodules**

**Pas d'invasion vasculaire ou extra-hépatique**

**67% au-delà des critères de Milan**

**Survie à 1 an=88.4% 3 ans=68.6%**

**14% de récidive de CHC**

**Nombre de tumeurs non pronostique,  
mais taille > 5cm oui**

# **Carcinome hépatocellulaire:critères étendus**

Onaca N. Liver Transplantation 2007;13:391-299.

**International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation**  
**1206 patients**

**Critères de Milan: survie sans récidive de 84.7% à 1 an, 61.8% à 5 ans**

**Au-delà de ces critères: 67.2% à 1 an et 42.8% à 5 ans**

**Mais si 2-4 tumeurs  $\leq$  5 cm ou lésion unique  $\leq$  6 cm alors  
même survie que les patients avec critères de Milan**

# Critères étendus UCSF validés

Decaens T. liver Transplantation 2007;12:1761-1769.

**Analyse rétrospective de 479 patients en ITT, attente moyenne 4 mois**

**Patients: 279 Milan+, 44 Milan- UCSF+ et 145 Milan- UCSF-**

**Survie à 5 ans: 60% Milan+, 45.6% UCSF+ Milan-, 34.7% UCSF- et Milan-**

**Pas de différenc significative entre Milan+ et UCSF+**

**Conclusion: les critères UCSF appliqués pré-TH amènent à une survie inférieure à 50%**

# **Chimioembolisation: comparaison de 2 techniques**

Dharancy S. Liver Transplantation 2007;13:665-671.

**Étude cas-témoin de 2x30 patients traités par chimioembolisation suprasélective ou conventionnelle**

**Pas de différence de survie globalement:76.6% et 74.8% à 5 ans**

**Nécrose complète seulement avec suprasélective**

**Tendance à une meilleure survie si suprasélective**

# Greffe et alcool

Dumortier J. Am J Gastroenterol 2007;102:1032-1041.

**Analyse de 305 patients greffés pour cirrhose alcoolique**

**Survie 92.% à 1 an, 88.5% à 3 ans, 84.3% à 5 ans et 73.4%  
à 10 ans**

**Rechute 12.1%**

**Cancers de novo 11.5%**

**Bonne survie mais morbidité et mortalité liées surtout  
aux tumeurs aéro-digestives de novo**

# Greffe et alcool

De Gottardi A. Arch Internal Med 2007;167:1185-1188.

**387 patients greffés pour cirrhose alcoolique**

**Rchute 11.9%**

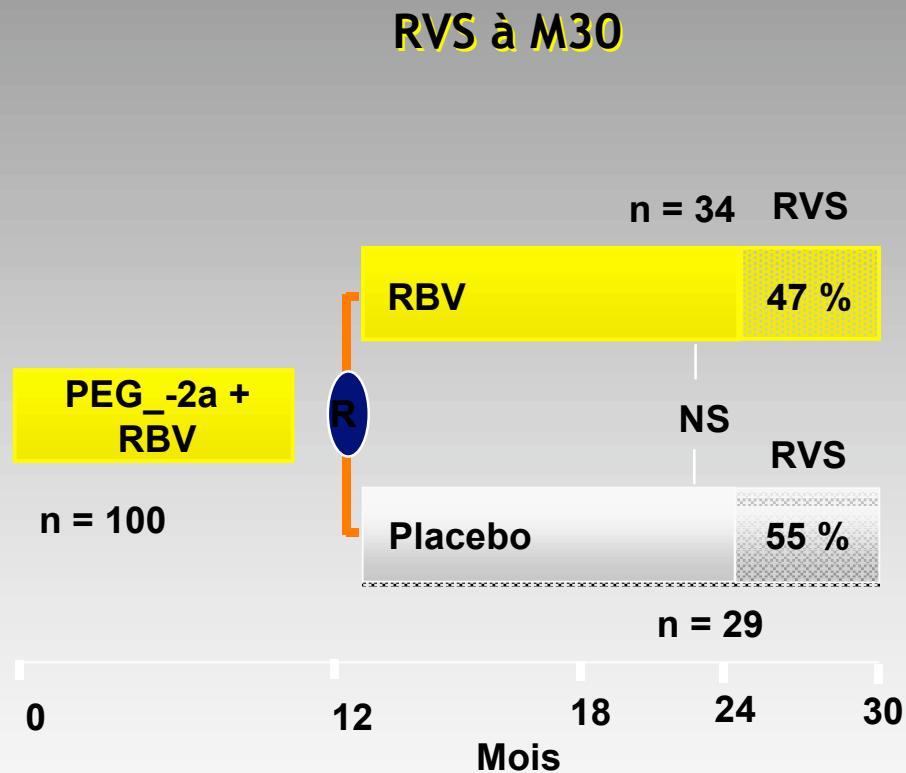
**Analyse multivariée des prédicteurs de rechute:**

**abstinence < 6 mois (RR 3.3), co-morbidités psychiatriques (RR 7.8), score alcoolisme HRAR (RR 10.7)**

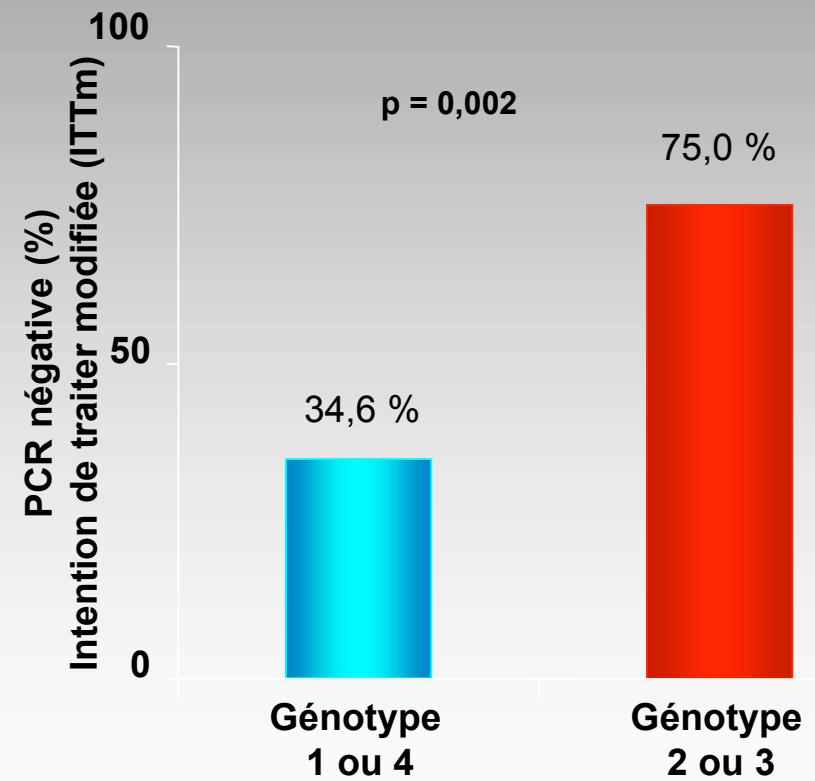
**Si 1, 2 ou 3 facteurs de risque, rechute 18%, 64% ou 100%**

# Traitemen~~t~~ de la récidive virale C après TH par PEG-IFN\_-2a + RBV.

## Etude TRANSPEG : rapport final



### RVS à 18 mois selon génotype (ITTm, résultats poolés)

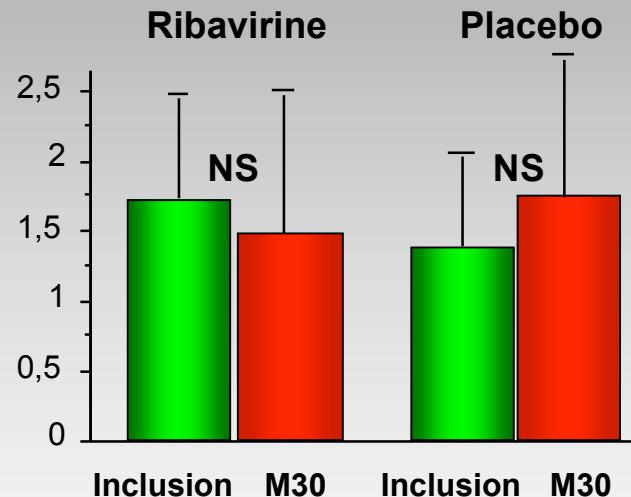


# Traitement de la récidive virale C après TH par PEG-IFN -2a + RBV.

## Etude TRANSPEG : rapport final

Score Métavir : fibrose  
Évolution entre l'inclusion et M30

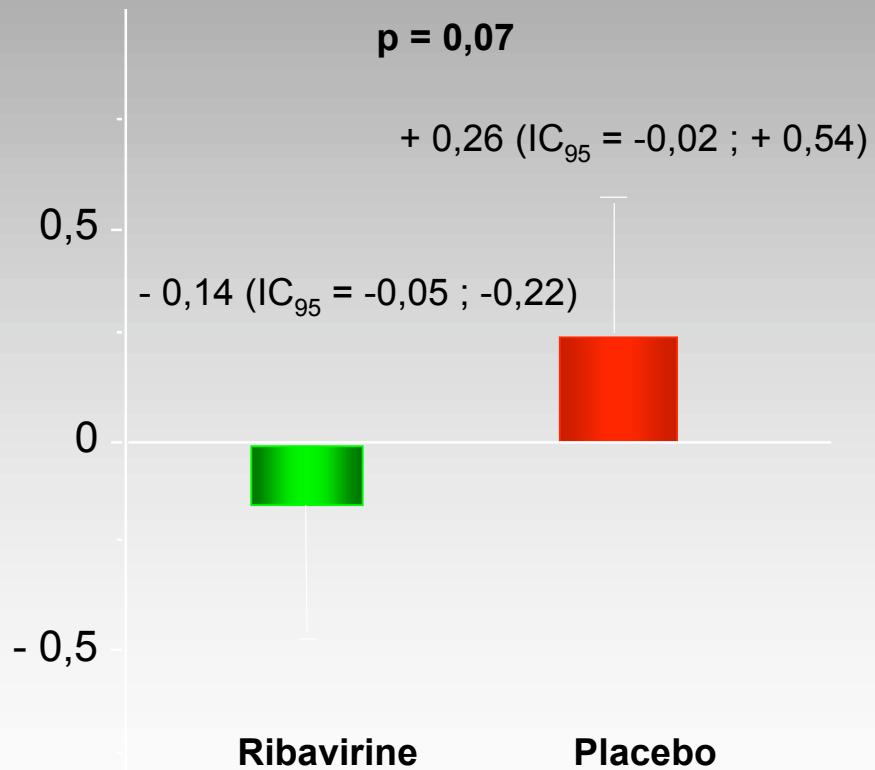
### Score Métavir : fibrose



$p = 0,07$

$+ 0,26 (IC_{95} = -0,02 ; + 0,54)$

$- 0,14 (IC_{95} = -0,05 ; -0,22)$



# Transplantation et VIH

Schreibman I. Transplantation 2007;84:697-705.

**15 patients transplantés entre 1999 et 2006**

**Survie : 73.3% à 1 an, 2 ans et 3 ans, comparés à 79.4% à 3 ans pour les patients non-HIV**

**Pas de différence significative entre les 2 populations**

**Plus de décès par infection dans le groupe HIV**

**40% de rejets dans le groupe HIV**

# Espérance de vie après greffe hépatique

Barber K et al. Gut, 2007:56:279-282

- National Transplant Database, UK Transplant
- 3600 patients, appariés à des personnes comparables dans la population générale
- Temps de survie moyen de 22.2 ans, diminué de 7 ans par rapport à la population de référence
- Femmes > hommes
- Hepatite C, cancer, maladie alcoolique perdent le plus d'années de vie