

Indications de transplantation hépatique pour hépatites virales

Audrey COILLY

Centre Hépato-Biliaire

Unité de Recherche Inserm-Paris Sud UMR-S 1193

DHU Hépatinov, RHU Ilite

Université Paris Sud

Hôpital Paul Brousse Villejuif

LIENS D'INTÉRÊT

- Consultant pour

Astellas

Novartis

Biotest

Gilead Sciences

Abbvie

MSD

Intercept

JFHOD 2018

PARIS

Thématique
LA DOULEUR

Invitée :
LA ROUMANIE



22/25 MARS



HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

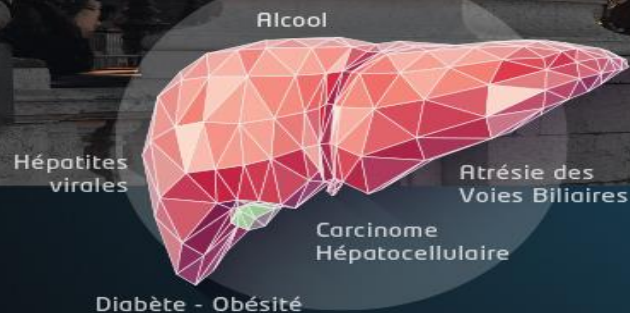
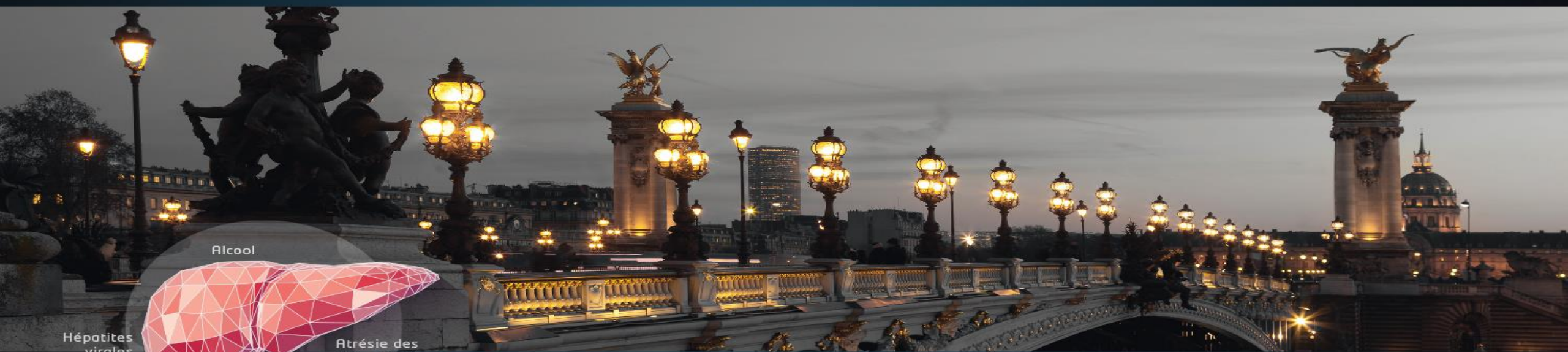
(Conférence de consensus organisée avec la participation de l'Anaes)

Conférence de consensus

Indications de la transplantation hépatique

19 et 20 janvier 2005
Lyon (Palais des congrès)

Indications de **Transplantation Hépatique** chez l'adulte et l'enfant



7 juin 2017



ACHBT
ASSOCIATION DE CHIRURGIE
HEPATO-BILIO-PANCREATIQUE
ET TRANSPLANTATION

AFEF
SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HÉPATOLOGIE

GFHGNP



*Société
Francophone de
Transplantation*

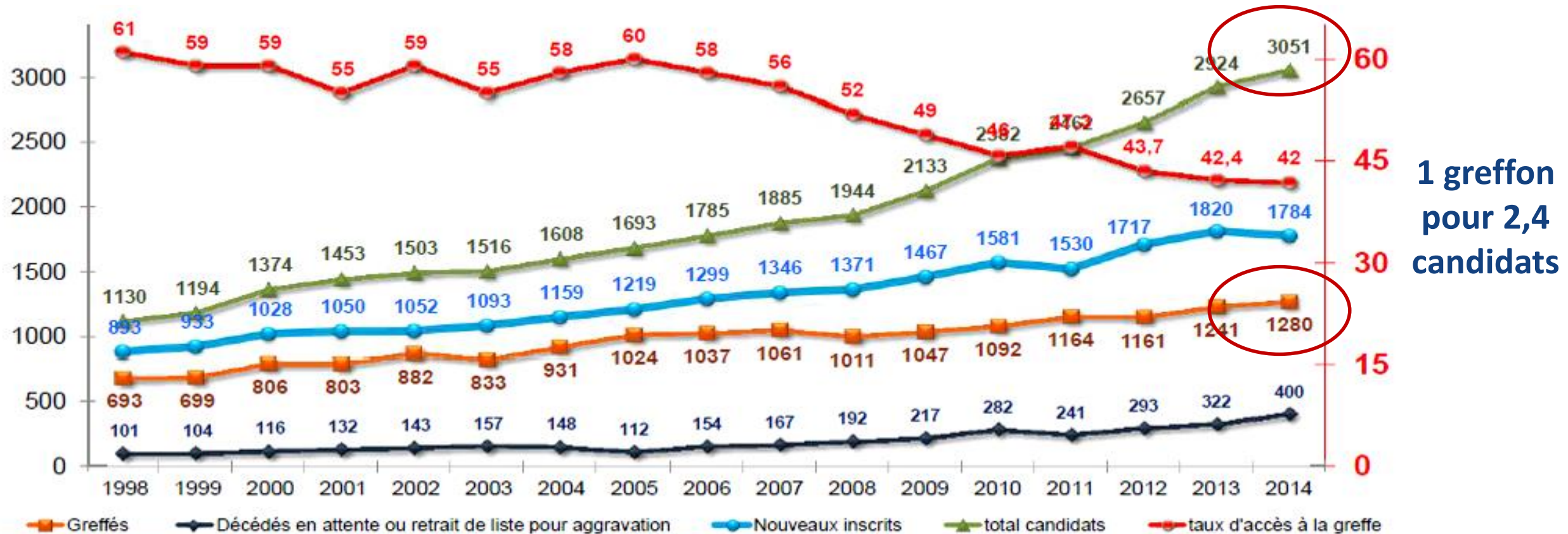
Objectifs pédagogiques

Savoir ce qui a changé dans la prise en charge des hépatites virales avant et après transplantation hépatique depuis les recommandations françaises de 2005

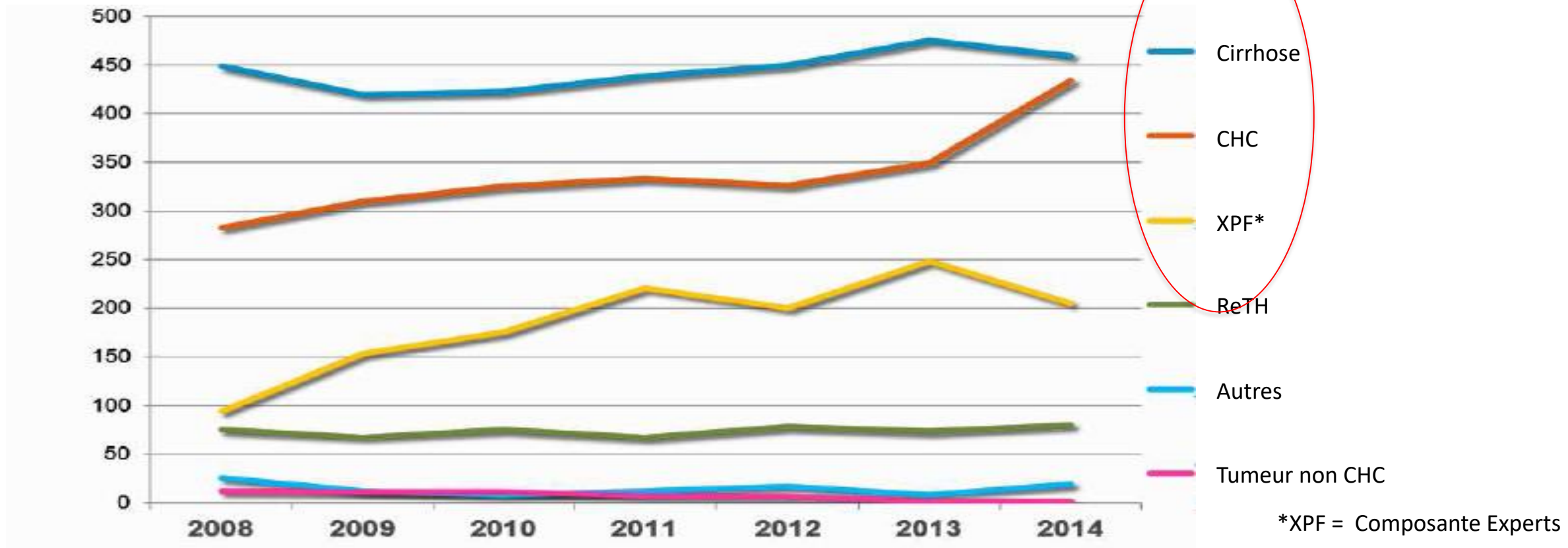
- 1. Quelle est l'épidémiologie des transplantations hépatiques réalisées pour hépatites virales B et C ?**
- 2. Comment optimiser la prise en charge des patients transplantés pour hépatite virale B ?**
- 3. Comment optimiser la prise en charge des patients transplantés pour hépatite virale C ?**
- 4. Comment utiliser des greffons de donneurs anti-HBc+ ou anti-VHC+?**

1. Quelle est l'épidémiologie des transplantations hépatiques réalisées pour hépatites virales B et C ?

Activité de transplantation hépatique en France



Indications: cirrhose *versus* cancer



En 6 ans, les greffes pour carcinome hépatocellulaire (CHC) ont augmenté de plus de 25%

Accès à la greffe

Cirrhose décompensée

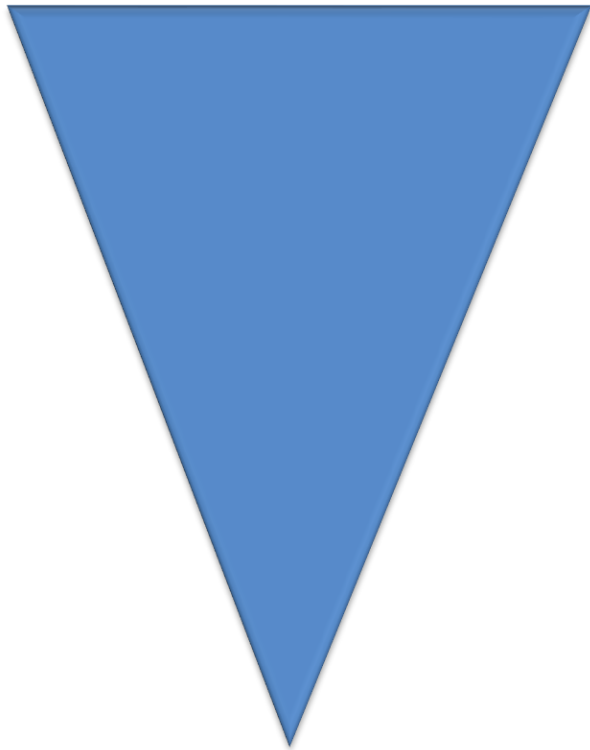
- Gravité (score MELD)
- Sinon avis d'expert
 - Ascite, encéphalopathie...

Carcinome hépato-cellulaire

- Durée d'attente sur liste
- Pas pour tous
 - Contrainte de taille, nombre de nodules, taux d'alphafoetoprotéine

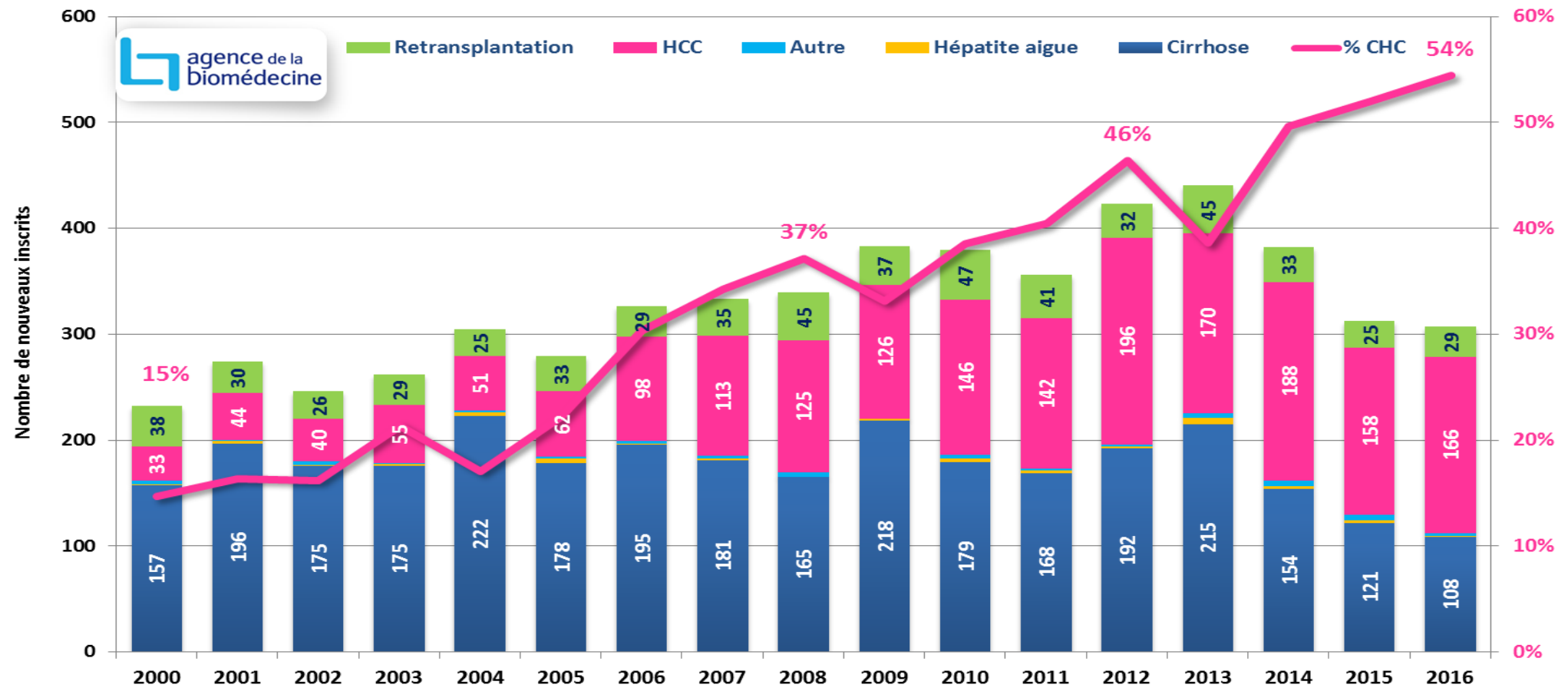
Priorité nationale en cas d'hépatite fulminante: Super-Urgence!

Causes virales: 23% des TH en 2016



- Alcool : 40 à 45% de l'activité de TH*
- **Cirrhose virale C : 20%**
- **Cirrhose virale B : <10%**
- Syndrome métabolique : ?
- Maladies auto-immunes et cholestatiques : 10%

Des changements en cours... pour l'hépatite C

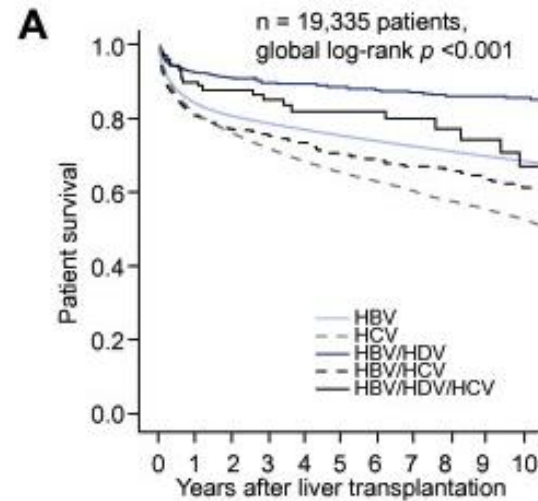


Recommandations

1. Indiquer la transplantation hépatique en cas d'hépatite fulminante, de cirrhose décompensée et/ou de carcinome hépato-cellulaire chez les patients ayant une hépatite virale B ou C selon les critères habituels, et ce quelque soit le statut virologique.

2. Comment optimiser la prise en charge des patients transplantés pour hépatite virale B ?

Déjà de très bons résultats!



Patient survival (%)	Years									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
HBV	83	80	78	76	75	74	72	71	70	68
HCV	81	75	71	68	65	62	60	57	55	52
HBDV	92	91	90	89	89	88	87	86	86	86
HBCV	81	77	75	73	70	69	67	66	64	61
HBDCV	89	88	85	82	82	82	80	77	74	67

Registre ELTR

75% de survie à 5 ans

70% de survie à 10 ans

JFHOD 2018

PARIS

Thématique
LA DOULEUR

Invitée :
LA ROUMANIE

22/25 MARS



UN ENJEU = EVITER LA RECIDIVE

On ne guérit jamais vraiment de l'hépatite B!

Récidive après transplantation

Faible risque	Haut risque
Coinfection Delta	Co-infection HIV/immunosuppression
Charge virale indétectable à la TH	Charge virale > 5log
Hépatite fulminante	Mutation de résistance aux analogues
	Compliance au traitement
	Récidive de CHC

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

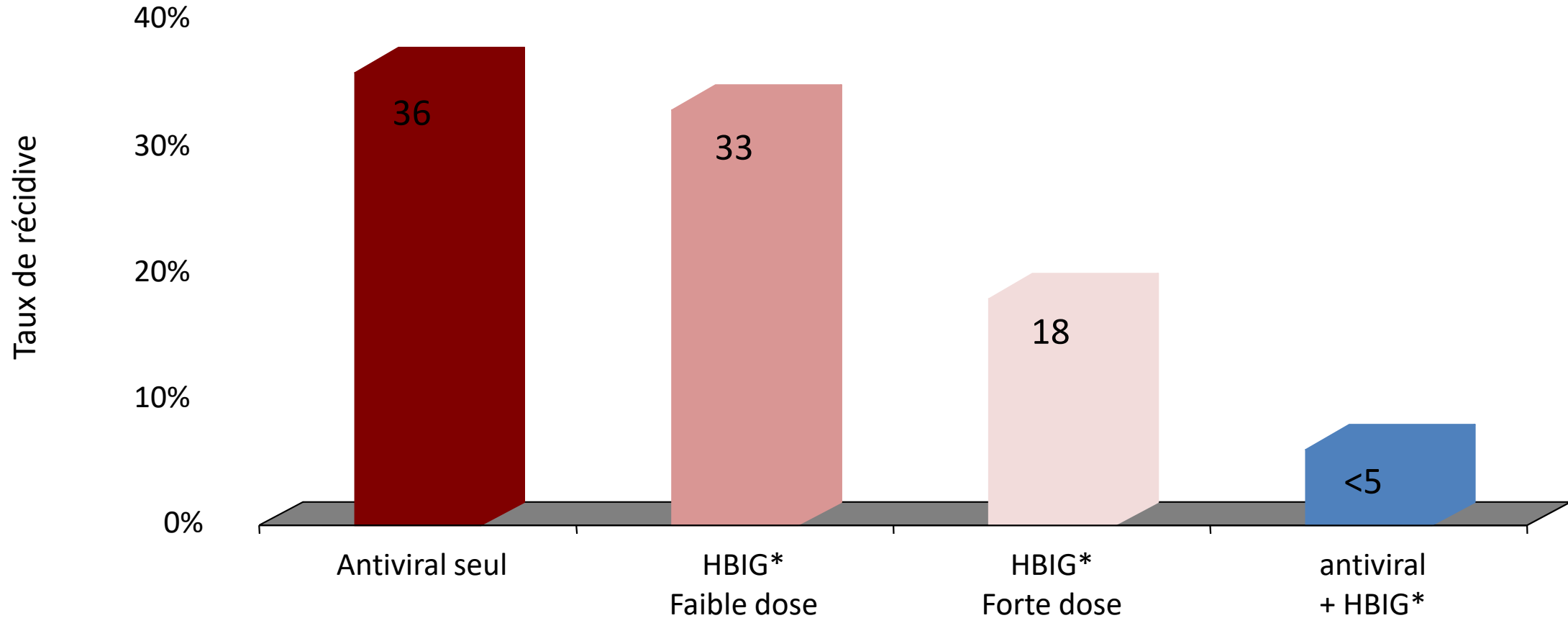
- All candidates for chemotherapy and immunosuppressive therapy should be tested for HBV markers prior to immunosuppression (Evidence level I, grade of recommendation 1).
- All HBsAg-positive patients should receive ETV or TDF or TAF as treatment or prophylaxis (Evidence level II-2, grade of recommendation 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

Que doit-on faire chez un patient transplanté pour hépatite B?

PROPHYLAXIE++

Pourcentage de récurrence selon la prophylaxie



Associer immunoglobulines anti-HBs (*HBIG) + antiviral

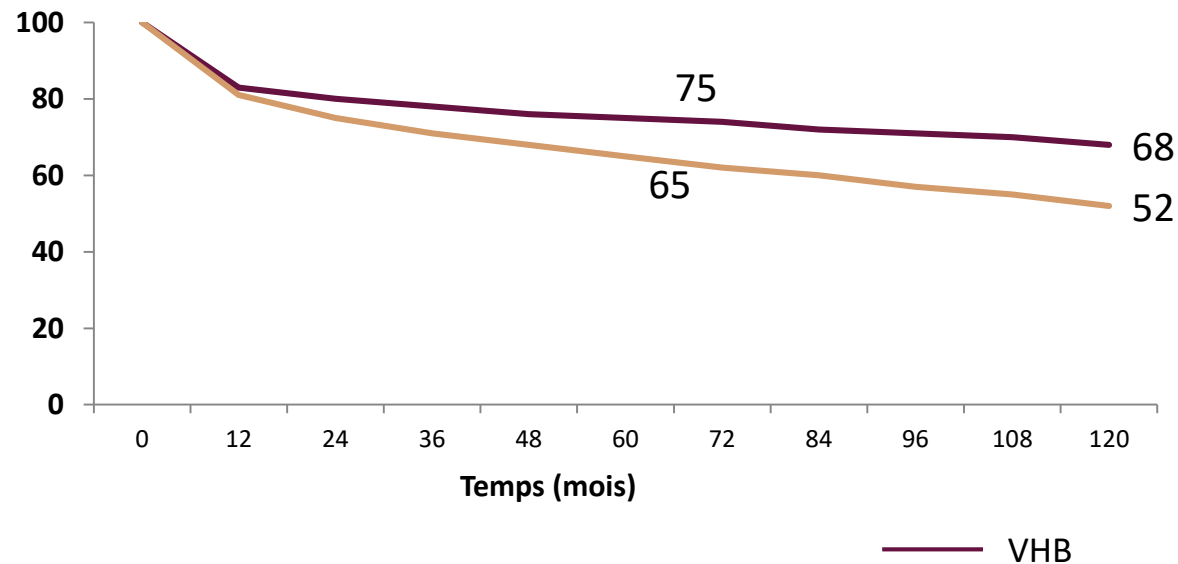
Recommandations

2. Traiter systématiquement par AVD les patients ayant une hépatite B chronique en attente de TH, quelque soit la charge virale.
3. Traiter systématiquement par AVD les patients ayant une réactivation virale B pour permettre une réponse clinico-biologique et éviter la TH et/ou une réponse virologique. Cette dernière ne doit pas faire retarder la TH.
4. Envisager sans délai la TH pour hépatite virale B fulminante, quelque soit la charge virale.
5. Prévenir la récurrence de l'hépatite B après la TH par une association d'AVD et d'HBIG, dont la durée d'administration et la concentration cible peuvent être variables en fonction de l'indication de TH.

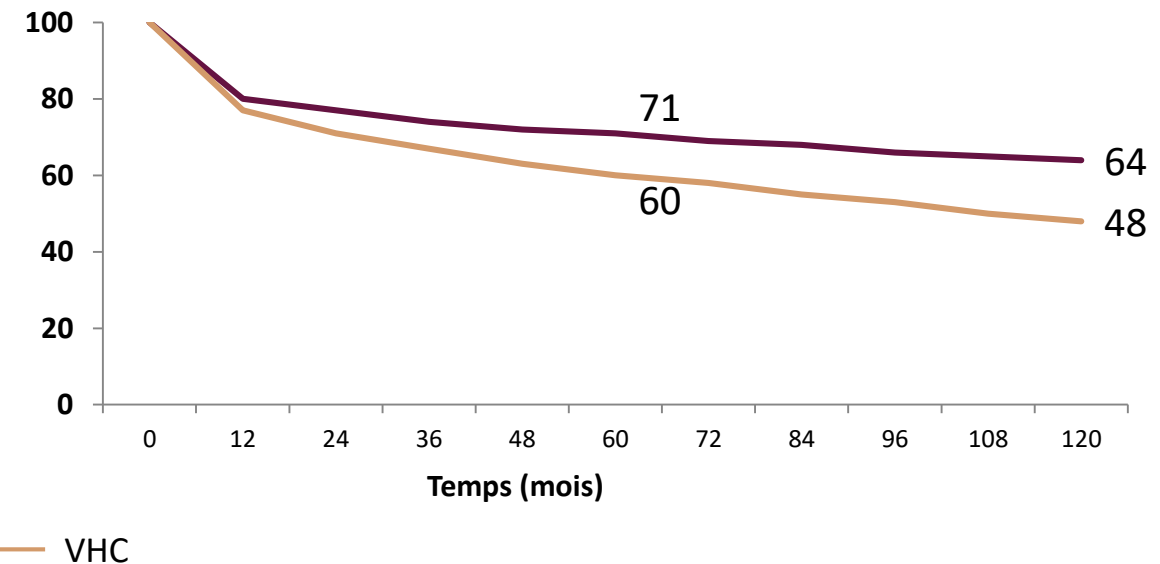
3. Comment optimiser la prise en charge des patients transplantés pour hépatite virale C ?

La récurrence de l'hépatite C: 1^{ère} cause de morbi-mortalité durant 2 décennies

Survie globale en fonction du temps et du statut virologique du patient



Survie du greffon en fonction du temps et du statut virologique du patient



Obtenir une réponse virologique soutenue est le seul moyen d'améliorer le pronostic de ces patients

JFHOD 2018

PARIS

Thématique
LA DOULEUR

Invitée :
LA ROUMANIE

22/25 MARS



UN ENJEU = EVITER LA RECIDIVE

Et l'hépatite C en 2018, on peut en guérir!

JFHOD 2018

PARIS

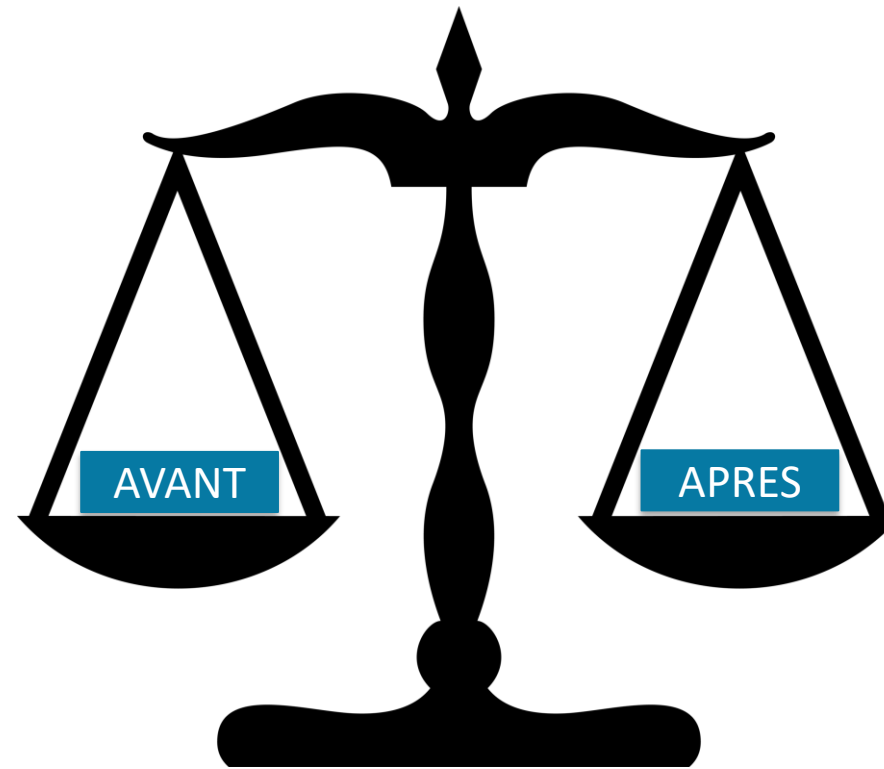
Thématique
LA DOULEUR

Invitée :
LA ROUMANIE

22/25 MARS



UN ENJEU = QUAND TRAITER?



JFHOD 2018

PARIS

Thématique
LA DOULEUR

Invitée :
LA ROUMANIE

22/25 MARS



TH



Traitement complet

Suivi >12sem

Pas de récurrence



Guérison

TH



Traitement incomplet

20-30% de récurrence

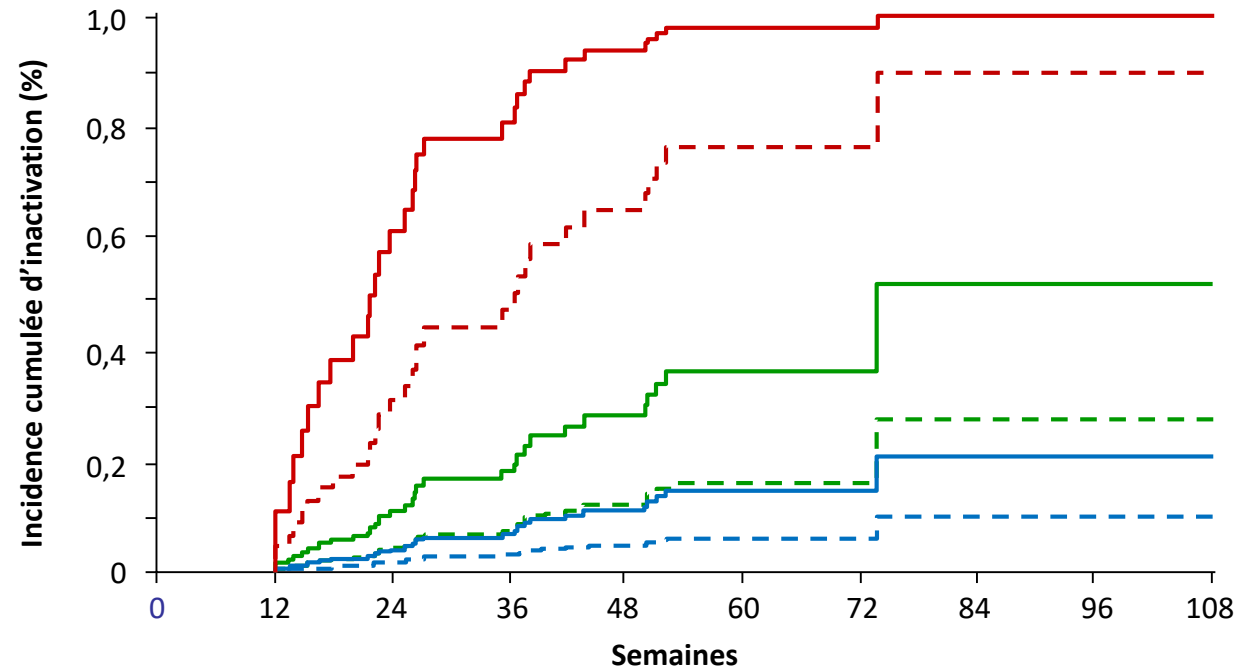


ARN négatif

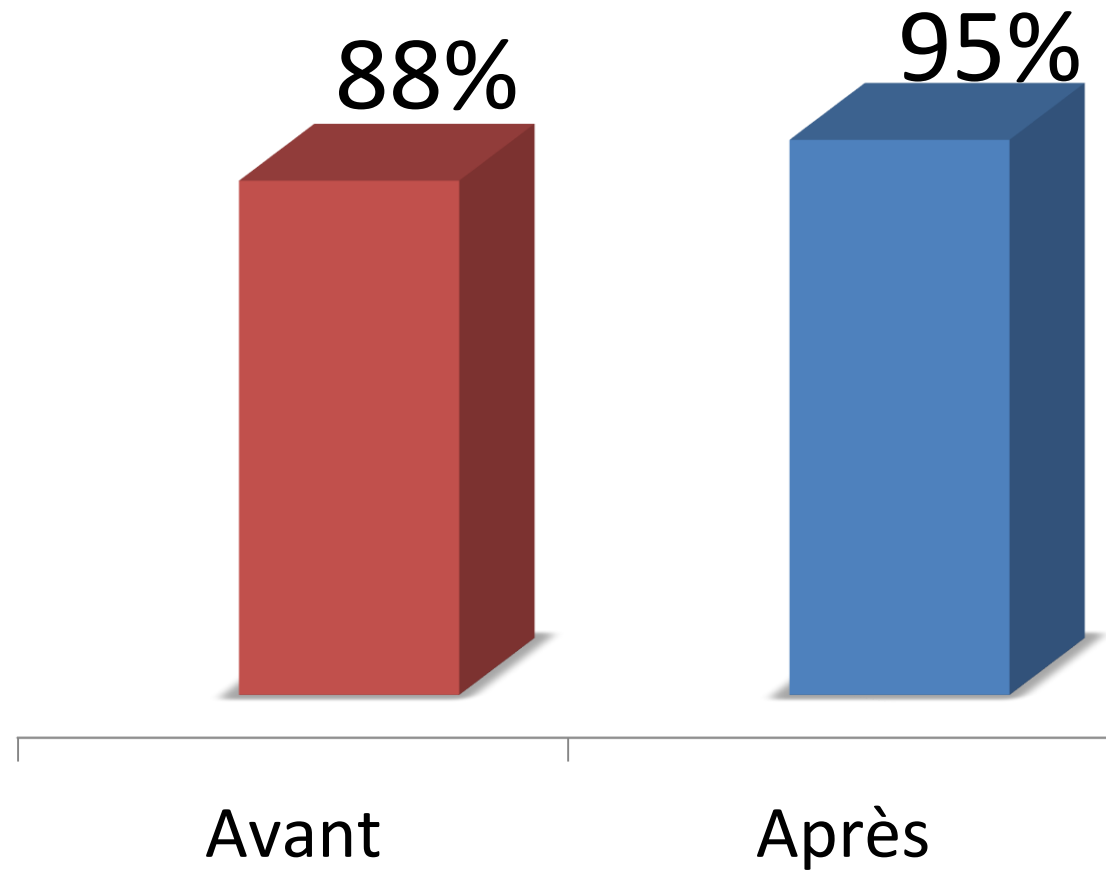


Eviter la greffe?

- Chez 30% des patients

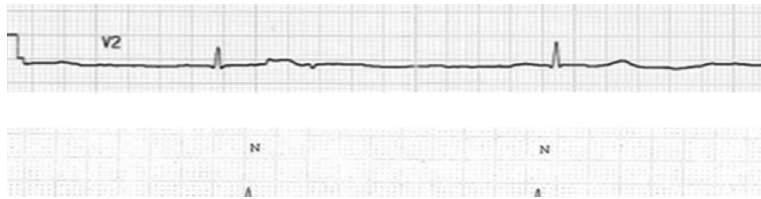


Mais chances de guérison un peu plus faibles en cas de cirrhose décompensée...



Warning!

Rôle de la amiodarone +++



Bradyarrhythmias Associated with Sofosbuvir Treatment

Hélène Fontaine, M.D.
Denis Duboc, Ph.D.
Stanislas Pol, Ph.D.

Hôpital Cochin
Paris, France
helene.fontaine@cch.aphp.fr

and Others

for the Cochin Hepatology and Cardiology Group

Gastroenterology 2015;149:1378–1380

Extreme Bradycardia After First Doses of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients Receiving Amiodarone: 2 Cases Including a Rechallenge

Sophie Renet,^{1,*} Marie-Camille Chaumais,^{1,2,3,*} Teresa Antonini,^{3,4,5} Alexandre Zhao,⁶ Laure Thomas,⁷ Arnaud Savoure,⁸ Didier Samuel,^{3,4,5} Jean-Charles Duclos-Vallée,^{3,4,5} and Vincent Algalarrondo^{3,6,9}

[Selected Reports]

Severe Pulmonary Arterial Hypertension

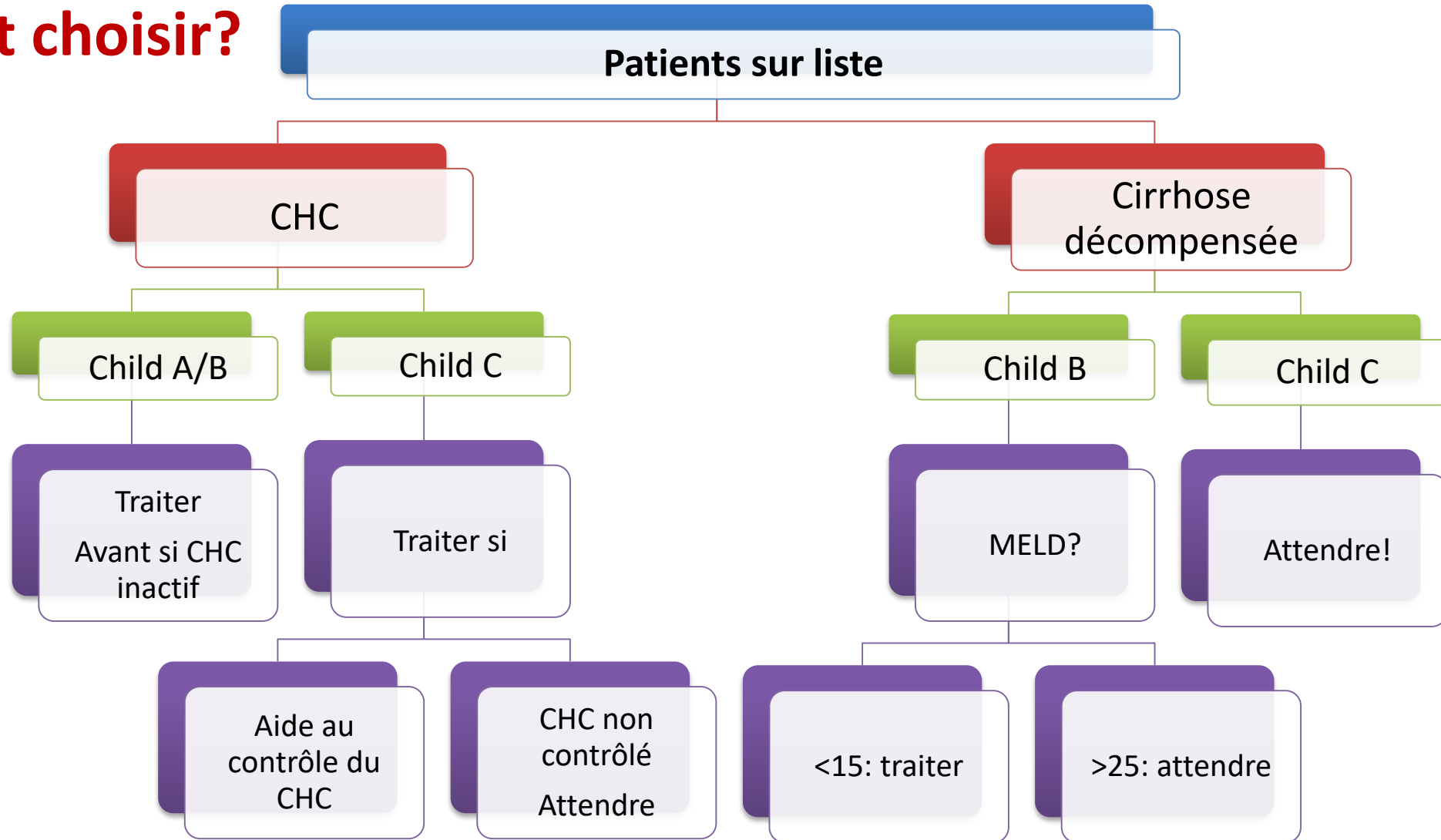
Research Article



Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy[☆]

María Reig^{1,†}, Zoe Mariño^{2,†}, Christie Perelló³, Mercedes Iñarrairaegui⁴, Andrea Ribeiro¹, Sabela Lens², Alba Díaz⁵, Ramón Vilana⁶, Anna Darnell⁶, María Varela⁷, Bruno Sangro⁴, José Luis Calleja³, Xavier Forns^{2,†}, Jordi Bruix^{1,*,‡}

Comment choisir?



Recommandations

7. Traiter tous les patients ayant une hépatite C chronique active avant ou après la transplantation hépatique.
8. Ne pas initier de traitement par AVD pour traiter une hépatite C chez un patient en attente de transplantation sans avis d'une RCP d'un centre expert, en particulier en cas de cirrhose décompensée.
9. Ne pas initier de traitement par AVD pour traiter une hépatite C chez un patient transplanté hépatique sans avis d'une RCP d'un centre expert.

4. Comment utiliser des greffons de donneurs anti-HBc+ ou anti-VHC+?

Greffons dits marginaux... mais ressource importante!

Anti-HBc+ (7% des donneurs)

- Pour tout receveur
- Ce n'est plus une greffe dérogatoire!
- Risque de récurrence quasi-nul si
 - Receveur immunisé
 - Prise d'un antiviral au long cours

Anti-VHC+ (1% des donneurs)

- Pour receveur VHC+
- Greffe dérogatoire!
- Risque de récurrence si
 - Donneur répliquant le VHC

Greffons de bonne qualité (pas ou peu de fibrose) chez des patients informés

Recommandations

6. Privilégier l'attribution des greffons anti-HBc+ aux receveurs AgHBs+ ou aux patients immunisés en prévenant la récurrence.
10. Attribuer les greffons anti-VHC+ aux receveurs anti-VHC+ en tenant compte de la fibrose du greffon et de la charge virale du donneur et du receveur. Traiter la récurrence virale C après TH si elle survient.

POINTS FORTS

1. Les hépatites virales représentent plus de **20% de l'activité de transplantation hépatique** en France
2. La transplantation hépatique doit être proposée en cas **d'hépatite fulminante, de cirrhose décompensée et/ou de carcinome hépato-cellulaire** chez les patients ayant une hépatite virale B ou C, et ce quelque soit le statut virologique.
3. Tout patient ayant une indication de transplantation hépatique dans un contexte d'hépatite B doit être **traité avant et après la transplantation**, par antiviral direct \pm immunoglobulines
4. Un traitement de l'hépatite C doit être proposé **avant ou après la transplantation** à tout patient ayant une hépatite C active après accord d'une RCP experte
5. Des greffons marginaux ayant ou ayant été en contact le VHB ou le VHC peuvent être proposés à des patients informés, bien sélectionnés.