L'heure de la transplantation hépatique (TH) chez le malade cirrhotique alcoolique

J. Ph. MIGUET,
V. DI MARTINO,
Claire VANLEMMENS
(Besançon)

Introduction

Huit à dix mille décès par an sont liés en France aux complications de la cirrhose alcoolique (CA). Sur 803 TH effectuées en France en 2003, 270 sont faites pour CA (selon l'Agence de Biomédecine consultable sur internet à l'adresse : www.agence-biomedecine.fr), alors que l'excès d'alcool reste la première cause de maladie chronique du foie. La sélection est donc très importante, et comporte plusieurs étapes.

Pour une grande proportion de patients [1], la TH n'est pas envisagée pour les raisons suivantes :

- Eloignement d'un centre de TH d'où absence du réflexe qui consisterait à proposer la TH à tout patient cirrhotique ayant des complications cliniques sévères ;
- Patients traités avec succès pour hémorragie digestive ou ascite, ensuite perdus de vue et ré-adressés souvent en urgence, en phase pré-terminale ou avec un volumineux carcinome hépatocellulaire, ou des carcinomes hépatocellulaires multiples ;
- Patients chez qui la TH n'est pas envisagée à cause d'une contre-indication absolue, évidente, ou découverte lors du bilan initial fait avant l'inscription sur liste d'attente. Ces contre-indications absolues comportent une insuffisance viscérale organique (cœur, poumon, etc.), un cancer en évolution, une encéphalopathie alcoolique (parfois masquée par l'encéphalopathie hépatique), une psychose chronique, une infection active à VIH, enfin, un âge chronologique supérieur à 65 ans ou un âge physiologique médiocre ;
- Patients avec une alcoolo-dépendance majeure non contrôlée qui n'encourage pas la plupart des médecins à proposer la TH.

Quels patients atteints de CA peut-on sélectionner pour une TH ?

Lorsqu'un patient a franchi ces dernières barrières, un second type de sélection s'opère. Les critères de sélection sont de trois ordres :

- La gravité de la CA, jugée sur le score de Pugh [2]. La TH, si elle est réalisable, est *a priori* justifiée chez les patients classés Pugh C, atteints d'une ou plusieurs des complications de la cirrhose : ascite réfractaire, infection du liquide d'ascite, hémorragie digestive par hypertension portale récidivant après traitement médical, endoscopique, instrumental ou chirurgical, des épisodes d'encéphalopathie hépatique spontanée, la survenue d'un syndrome hépato-rénal ou d'un carcinome hépato-cellulaire de

Tirés à part : Jean-Philippe Miguet, Service d'Hépatologie et de Soins Intensifs Digestifs – CHU Jean Minjoz – Besançon.

petite taille. Au stade C de Pugh, les survies de un à cinq ans observées dans la série européenne de 8 890 patients ont été respectivement de 83 et 72 % selon les données du Registre Européen de Transplantation Hépatique (European Liver Transplant Registry, consultable sur internet, www.eltr.org). Les chiffres de survie publiés en France par l'Agence de Biomédecine en 2004 sont 86 % à 1 an, 75 % à 5 ans et 60 % à 10 ans. Ces résultats sont comparables à ceux observés au cours des cirrhoses transplantées de cause non alcooliques.

– La possibilité pour le malade de démontrer une abstinence supérieure ou égale à six mois, critère utilisé par de nombreuses équipes non validé par des études prospectives. Ce critère, qui n'a pas été retrouvé dans certaines études, comme élément prédictif d'une récidive après TH, reste conflictuel. L'environnement social, familial, culturel, l'état psychologique, l'évaluation de la dépendance à l'alcool sont des critères souvent utilisés, mais dans l'ensemble peu évalués, peu reproductibles et donc discutables.

Ainsi, lorsque les critères de sélection précédemment énumérés sont remplis, le patient est inscrit en liste d'attente. Compte tenu des délais pour obtenir un greffon hépatique, certains patients meurent pendant l'attente (103 en 2004 selon l'Agence de Biomédecine). Il est dès lors légitime de se demander si les patients ne devraient pas être inscrits à un stade moins sévère de leur maladie, par exemple le stade B de Pugh. Pour répondre à cette question, nous avons conduit une étude multicentrique française contrôlée, randomisée, pour savoir si les patients Pugh B pouvaient bénéficier de la TH.

Peut-on sélectionner les patients plus tôt au cours de leur maladie ?

Les résultats issus d'études non contrôlées, non randomisées, suggèrent fortement que la TH est plus efficace que les traitements traditionnels dans les CA, avec complications graves et souvent classées Pugh C. A l'aide d'un modèle pronostique issu du modèle de Cox (modèle dit de Béclère), Poynard *et al.* [3] ont montré la supériorité de la TH en terme de survie chez les patients atteints de cirrhose alcoolique sur les autres prises en charge thérapeutiques. Cependant, la différence significative de survie disparaissait lorsqu'on appliquait le modèle aux patients Pugh B.

Ainsi, seule une étude contrôlée randomisée pouvait répondre à la question de l'efficacité de la TH à un stade intermédiaire de gravité (Pugh B) ; cette constatation a motivé l'étude TRANSCIAL [4] en cours de publication sous forme d'article, et dont nous donnons ici les principaux résultats.

Étude TRANSCIAL

Contours de l'étude

Cent vingt patients, tous atteints de CA, avec complications sévères mais appartenant au groupe B de Pugh, ont été répartis par tirage au sort dans deux bras : **bras 1**, intention de transplanter et **bras 2**, intention d'utiliser des alternatives thérapeutiques. Pour des raisons éthiques, les patients du bras 2 qui aggravaient leur état clinique étaient proposés à la TH, et les patients du bras 1 qui évoluaient vers le Pugh A sortaient de la liste d'attente. Un patient sur cinq environ a refusé le protocole.

N'étaient pas inclus dans l'étude les patients n'ayant pas donné leur consentement écrit, les patients avec un cancer extra-hépatique en évolution, ou un carcinome hépatocellulaire, découvert lors du bilan pré-TH, une infection VIH, VHB et VHC. L'abstinence était fortement encouragée, mais non obligatoire, car son impact était recherché dans cette étude.

Le critère principal de l'étude était la survie actuarielle à deux ans du bras 1 comparée à celle du bras 2. Mais cette étude en intention de traiter a été complétée par une étude de la survie des patients réellement transplantés (appartenant aux deux bras), comparée à la survie de ceux qui n'avaient pas été transplantés (étude per-protocole).

Entre mars 1994 et novembre 2001, soixante patients ont été inclus dans le bras 1, dont 41 ont été transplantés (60 % des patients ont été transplantés dans les six mois suivant l'inclusion, Fig. 1). Les dix-neuf patients non transplantés du bras 1 ne l'ont pas été à cause d'un retour au stade A de Pugh sept fois, d'un décès sept fois et de la survenue d'une contre-indication cinq fois. Le bras 2 comportait

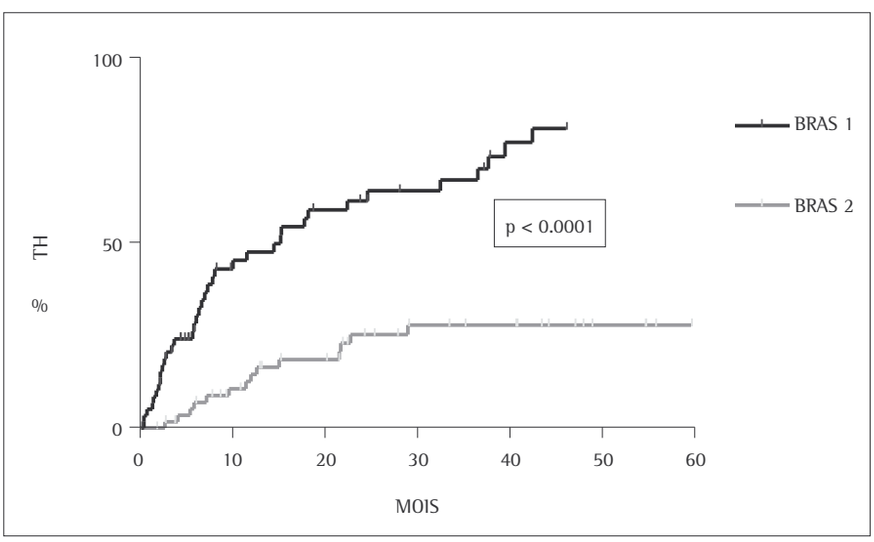


FIGURE 1. – Probabilité d'être transplanté dans les 2 bras

soixante patients, dont 15 ont été transplantés à cause de l'aggravation de leur cirrhose (6 % dans les six premiers mois, Fig. 1). Les deux bras étaient comparables et ne différaient pas statistiquement en ce qui concerne l'âge, le sexe et différentes complications de la cirrhose, le score initial de Pugh, excepté un sous-groupe classé Pugh C, mais étant devenu Pugh B à l'inclusion.

Résultats

L'étude des survies et des complications

La survie actuarielle du bras 1 à deux ans était de 73 %, et celle du bras 2 de 80 % (p = 0,20) (Fig. 2). Les causes de mortalité sont rapportées sur le tableau 1. La survenue actuarielle de tumeurs malignes *de novo* a été supérieure dans le bras 1 (18 % à deux ans) à celle observée dans le bras 2 (6 % à deux ans) ; p = 0,001. De plus, la prévalence et la gravité des tumeurs *de novo* a été significativement supérieure chez les patients réellement transplantés que chez les non transplantés (21 % *versus* 7,8 %, p = 0,03). La survie à deux ans des cinquante six patients effectivement transplantés (88 %) a été supérieure à celle des soixante quatre patients non transplantés (67 %), p = 0,02 (Fig. 3).

Les facteurs prévisionnels de la mortalité à long terme étaient : 1) l'absence d'abstinence à l'inclusion (RR = 6,6) ; 2) un score de Pugh ≥ 8 (RR 2,8) ; 3) l'absence d'amélioration antérieure de la fonction hépatique (RR = 2,5). En analyse per-protocole, les trois facteurs de mortalité étaient : 1) la non abstinence à l'inclusion (RR = 5,5) ; 2) le score de Pugh ≥ 8 (RR = 3,3) ; 3) l'absence de TH (RR = 2,2) [5].

Dans le groupe des patients transplantés [6], il a été démontré pour la première fois dans une cohorte étudiée en détail prospectivement par analyse multivariée, que le seul facteur (parmi 12 autres étudiés) prédictif d'une reprise plus fréquente de consommation d'alcool après TH était une abstinence inférieure à six mois avant TH. Les patients avec une abstinence inférieure à six mois récidivaient dans 58 % et 79 % des cas à deux et vingt-quatre mois respectivement, contre 5 et 23 % pour les patients abstinents depuis plus de six mois. Il a aussi été démontré que la TH, et non l'intention de transplanter, était un facteur indépendant de moindre reprise d'alcool (p = 0,005) [7].

L'analyse de l'évolution de la consommation d'alcool a aussi été réalisée en comparant les patients

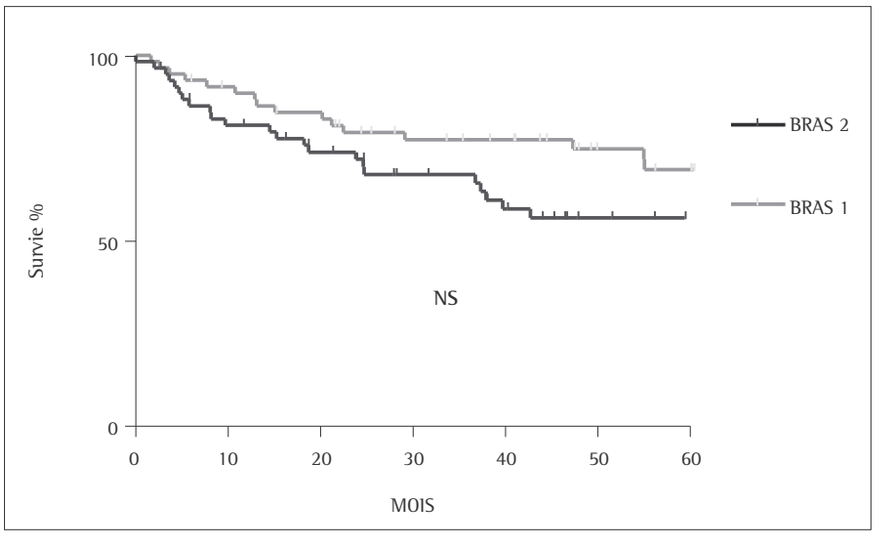


Figure 2. – Survie actuarielle dans les 2 bras

Tableau I
CAUSES DE MORTALITÉ DANS LES DEUX BRAS

Causes	Bras 1 (n = 24)	Bras 2 (n = 18)
Complications de la cirrhose	11 (46 %)	13 (72,3 %)
Cancer avant TH	1 (4 %)	1 (5,5 %)
Cancer après TH	5 (21 %)	1 (5,5 %)
Complications post-TH	5 (21 %)	2 (11,2 %)
Autres	2 (8 %)	–
Inconnues	0	1 (5,5 %)

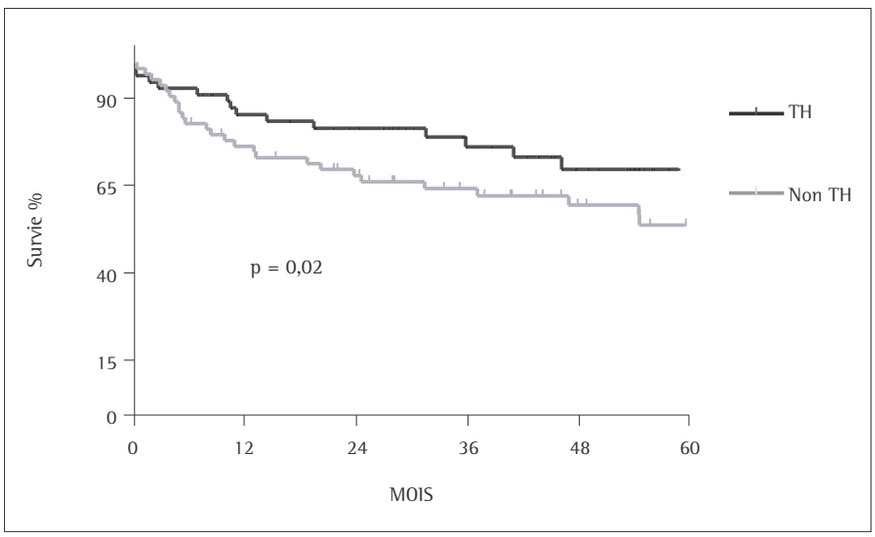


Figure 3. – Survie des patients transplantés (TH) *versus* survie des non-transplantés (Non TH)

transplantés ou non. En analyse multivariée, les trois facteurs indépendants prédictifs d'une rechute était le sexe féminin (RR = 2), l'alcoolo-dépendance (RR = 2,50) et en l'absence de transplantation (RR = 2,32) [7]. Chez les patients transplantés, la reprise d'une consommation d'alcool était donc significativement plus faible [7]. La reprise d'alcool n'influençait pas de façon significative la mortalité dans le groupe transplanté, mais avait un impact péjoratif majeur en absence de TH [7].

Dès lors, à quel moment de la CA proposer la TH ?

Les données des études de la littérature toutes rétrospectives, et notre étude prospective appellent quelques commentaires.

Aucune étude jusqu'à TRANSCIAL n'a évalué les résultats de la TH en intention de traiter ; c'est pourtant un type d'analyse particulièrement adapté à une thérapeutique non rapidement disponible, et qui fait, de plus, appel à une ressource trop rare, le greffon hépatique. Les résultats obtenus dans le bras 1 de TRANSCIAL n'invitent pas à proposer la TH dans ce groupe de patients, puisqu'ils n'en bénéficient pas en terme de survie, et même en pâtissent par la survenue de tumeurs malignes *de novo* plus fréquentes et plus graves que celles observées dans le bras 2.

Du bon usage du score de Pugh

En réalité, le stade B de Pugh est hétérogène, s'étendant de 7 à 9, et l'étude TRANSCIAL a montré que, à ce stade, seul le sous-groupe des malades Pugh ≥ 8 à l'inclusion, bénéficiait de la TH. Le score de Pugh doit aussi être considéré d'un point de vue dynamique. Il est remarquable de constater qu'à score égal, les patients ayant fait l'expérience d'une plus grande sévérité de leur maladie dans le passé (patients Pugh C devenus Pugh B) étaient ceux qui avaient le meilleur pronostic dans l'étude TRANSCIAL [5]. Cette valeur limite du Pugh au-delà de laquelle la TH est utile avait été déjà évoquée dans des études rétrospectives. Dans une étude multivariée rétrospective puis prospective [8], il a été montré qu'au cours de la cirrhose (60 % étant d'origine alcoolique), un score de Pugh ≥ 8 était une valeur discriminante efficace pour le pronostic des cirrhoses et la prédiction d'une efficacité de la TH. Une conférence nationale, organisée en 1997 à l'initiative de la Société Américaine des Transplanteurs et l'Association Américaine pour l'Etude des Maladies Hépatiques [9] a étudié les critères minimaux pour inscrire en liste d'attente de TH un patient atteint de cirrhose. Le résultat était de proposer la transplantation aux malades ayant un score de Pugh ≥ 7, une hémorragie digestive par hypertension portale non contrôlée, ou un antécédent d'infection d'ascite. Dans le cas particulier de la cirrhose alcoolique, il était aussi recommandé que le patient soit abstinent pendant au moins six mois. Notre étude suggère que la limite utile du Pugh n'est pas 7 mais 8. L'évolution du score diagnostique au cours du temps, par exemple au cours de la période séparant le bilan pré-greffe de l'inscription, ou en liste d'attente, peut donc être d'un apport déterminant.

Le Model for Endstage of Liver Disease (MELD) apporte-t-il un progrès ?

Le MELD a été proposé aux États-Unis d'Amérique pour prioriser les patients en liste d'attente, c'est-à-dire donner une priorité d'accès à la TH aux patients les plus graves. La formule ne contenant que des éléments objectifs mesurables est la suivante :

MELD :
9.57 X Ln créatinine en mg/dl* + 3.78 X Ln bilirubine totale en mg/dl** + 11.2 X Ln INR + 6.43

* créatinine toujours < 4, sinon utiliser 4
** toujours > 1, sinon utiliser 1

Le MELD a pu être analysé dans un sous-groupe de patients de l'étude TRANSCIAL chez lequel cette donnée était disponible. La comparaison avec les stades B de Pugh et la survie estimée par le modèle de Béclère par une analyse multivariée, a montré dans l'étude TRANSCIAL que la valeur numérique du score de Pugh, ou la valeur du modèle Béclère avait un meilleur pouvoir discriminant que le MELD pour identifier les patients qui bénéficiaient de la TH [10]. Le MELD [11, 12] a initialement été mis au point pour déterminer le pronostic des patients cirrhotiques après pose d'un TIPS. Il a été ensuite démontré que, dans cette situation, le score de Pugh, bien connu et utilisable au lit du patient (contrairement au MELD qui nécessite un calcul plus compliqué), était aussi performant que le MELD [13, 14]. Le score de MELD étudié sur 2 565 patients comparé à un index de gravité comportant quatre éléments (l'âge, la nécessité d'une ventilation mécanique, d'une hémodialyse, et d'une retransplantation) a été très peu prédictif de la survie des patients cirrhotiques [15]. Dans cette étude, sur une courbe ROC, les données du MELD dessinaient pratiquement une bissectrice !

D'autres études ont montré que le MELD avait une bonne valeur prédictive de la survie deux ans après TH [16, 17], mais la frontière du MELD pour discriminer les malades à bon pronostic de ceux à mauvais pronostic était élevée (> 15). La plupart de l'étude TRANSCIAL avait des valeurs < 15, expliquant ainsi que le MELD n'avait pas dans cette étude, une bonne valeur discriminante pour le pronostic après TH [10].

Des résultats apportés par SAAB *et al.* [17] sur quatre cent quatre patients ont montré que le score MELD avait une bonne valeur pronostique, un mauvais pronostic sur la survie n'étant observé que pour des valeurs > 18. Le MELD a été validé comme critère efficace pour l'attribution des greffons hépatiques des malades en liste d'attente [11, 12]. Une revue des avantages et des inconvénients de ces deux index pronostiques est exposée en détail dans une revue générale [18].

Particularités liées à l'alcoolisme

Enfin, pour la première fois, nous confirmons par une étude prospective qu'une abstinence de six mois est un facteur indépendant de moindre rechute. Bien entendu, ce critère nécessite d'être appliqué avec beaucoup de discernement ; quelle est sa valeur pour un patient abstinent par nécessité car hospitalisé de façon prolongée, en attente de la TH, et est-il vraiment éthique d'écarter de la liste un patient ayant rechuté alors qu'il est généralement admis que la rechute fait partie du parcours vers une abstinence définitive ? L'abstinence a par ailleurs un réel intérêt médical, puisque certains patients s'améliorent au point de retourner au stade A de Pugh, et peuvent sortir de la liste. Sept patients du bras 1 de TRANSCIAL sont sortis de la liste d'attente en raison d'un retour au stade A de Pugh.

Un autre aspect important pour le choix des patients qui ne peut être mesuré par les index pronostiques disponibles est la forte prévalence de tumeurs malignes *de novo* observée dans le bras 1 par rapport au bras 2, et également en analyse per-protocole. La survenue fréquente de cancers extra-hépatiques graves chez les transplantés du foie pour CA, en particulier les cancers de la sphère ORL et de l'œsophage a été précédemment décrite [19, 20, 21] ; il avait été remarqué que la survenue de ces cancers était significativement plus importante au cours de la CA qu'au cours des autres cirrhoses [19]. L'étude TRANSCIAL confirme ces résultats, mais montre pour la première fois que cette prévalence est significativement plus grande que dans la cohorte des patients atteints de CA non transplantés. La plupart des tumeurs *de novo* chez les transplantés étaient des cancers épidémiologiquement liés à l'alcool et au tabac (sphère ORL et œsophage). Le rôle des immunosuppresseurs paraît le facteur explicatif le plus probable à ce phénomène. Des études ont montré que la CA s'accompagnait d'une immunosuppression [22, 23, 24] et il est probable que l'immunosuppression thérapeutique chez les transplantés fasse émerger des cancers liés à l'abus de tabac et d'alcool, fréquents dans cette population de patients, où une forte incidence des tumeurs épidémiologiquement liés à l'alcoolisme et au tabagisme a été observée.

Conclusions

L'étude TRANSCIAL, première étude randomisée de la TH au cours de la CA, montre que la TH en intention de traiter n'apporte aucun bénéfice de survie à deux ans chez les patients au stade B de Pugh atteints de CA. L'acte de TH ne doit pas lui-même être remis en question, puisque les patients effectivement greffés avaient une survie significativement supérieure à celle des non greffés. Le risque de cancers extra-hépatiques apparus *de novo* après l'inclusion était augmenté après TH, suggérant le rôle délétère de l'immunosuppression thérapeutique. Ces résultats et ceux de la littérature incitent à inscrire sur la liste d'attente les patients Pugh B dont le score est ≥ 8, le MELD pouvant se révéler très utile pour prioriser l'appel des patients pour la TH.

La conférence de consensus (en ligne sur le site de l'AFEF) sur la TH a affirmé clairement pour la première fois que la CA était une indication de la TH au même titre que les autres cirrhoses, mais que sa prise en charge devait être assurée par une équipe **multidisciplinaire** médico-socio-psychologique.

En dehors du carcinome hépatocellulaire, l'indication de la TH reste limitée aux cirrhoses compliquées au stade Child Pugh C, encore que nous avons démontré que les patients classés Pugh B ≥ 8 bénéficiaient de ce traitement. Tout patient atteint d'une CA à partir du score B de Pugh devrait donc être évalué dans un centre de transplantation hépatique.

Le sevrage avant TH est indispensable, mais une durée de six mois souvent exigée et probablement utile (en tout cas démontrée statistiquement de façon prospective dans TRANSCIAL) ne doit pas être une règle intangible. La période de sevrage est une phase privilégiée pour rentrer dans un nouveau projet de vie, la prise en charge multidisciplinaire restant fondamentale et obligatoire de ce point de vue.

Enfin, une attention très particulière lors du bilan pré-greffe doit être apportée pour la recherche de cancer *in situ*, du carrefour aéro-digestif en particulier. La consommation excessive de tabac, qui risque de se majorer après sevrage de l'alcool, doit inciter à recommander l'utilisation d'une substitution nicotinique.

Remerciements :

M. MESSNER (Rennes), C. MILAN, A. MINELLO, P. HILLON (Dijon), C. DUVOUX (Créteil), J.M. PERARNAU (Metz), G. PAGEAUX (Montpellier), S. HILLAIRE, M.A. PIQUET, S. DHARANCY (Lille), C. SILVAIN (Poitiers), B. BERNARD, G. THIEFIN (Reims), J.P. VINEL (Toulouse), E. NAUDET-COLIN, G. MANTION, E. MONNET, S. BRESSON-HADNI (Besançon), P. GACHE (Genève), S. HRUSOVSKY (Bratislava, Slovaquie), V. RADZIU (Paris). Cette étude a été soutenue par un PHRC national.

RÉFÉRENCES

1. Veldt BJ, Laine F, Guillygomerc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis : quantitative evaluation and optimal timing. J Hepatol 2002; 36: 93-8.
2. Pugh RM, Murray-Lyon IM, Dawson. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973; 60: 646-9.
3. Poynard T, Barthelemy P, Fratte S, Boudjema K, Doffoel M, Vanlemmens C, et al. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis by a case-control study and simulated controls. Lancet 1994; 344: 502-5.
4. Miguet JP, Vanlemmens C, Milan C, Messner M, Minello A, Duvoux C, et al. Impact of liver transplantation on survival in Pugh B alcoholic cirrhotic patients: a multicenter randomised trial. Hepatology 2003; 38: 365A.
5. Vanlemmens C, Di Martino V, Naudet-Collin E, Messner M, Minello A,

Duvoux C et al. Recovery from Pugh C stage is a good prognosis factor in Pugh B alcoholic cirrhosis. Hepatology 2005; 42: 345A.

6. Miguet M, Monnet E, Vanlemmens C, Gache P, Messner M, Hrusovsky S, et al. Predictive factors of alcohol relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. Gastroenterol Clin Biol 2004; 28: 845-51.
7. Di Martino V, Miguet M, Vanlemmens C, Monnet E, Gache P, Messner M, et al. Impact of liver transplantation on alcohol consumption in patients with Pugh B cirrhosis; a randomised study. J Hepatol 2004; 40 [suppl]: 44.
8. Adler M, Bourgois M, Van de Stadt J, Gelin M. A pugh score of 8 adequately selects patients with parenchymal cirrhosis for liver transplantation. Transplant Int 1992; 5 [suppl 1]: S175-8.
9. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keefe EB, et al. Minimal criteria fort placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a National Conference organized by the American Society Association for the Study of Liver Diseases. Liver Transplant Surg 1997; 3: 628-37.
10. Di Martino V, Naudet-Collin E, Vanlemmens C, Bresson-Hadni S, Mantion G, Miguet JP, groupe TRANSCIAL. Comparison of MELD, Pugh scores and Béclère model to predict the need and benefit of liver transplantation (LT) in Pugh B alcoholic cirrhotic patients: lessons from a randomised controlled trial. AASLD 2005, Gastroenterology 2005; 128 [suppl 2].
11. Wiesner RH, Edwards EB, Freeman RB et al. Model for end stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 2003; 124: 91-6.
12. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R and the UNOS/OPTN liver and intestine comitee. Results of the first year of the new liver allocation plan. Liver Transplantation 2004; 10: 7-15.
13. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, et al. Child-Pugh *versus* MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic protosystemic shunt. Gut 2003; 52: 879-85.
14. Botta F, Giaminini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis inpatients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. Gut 2003; 52: 134-9.
15. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM, Markmann JW et al. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. Transplantation 2004; 77: 99-106.
16. Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fasola CG, Thomas MJ et al. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two-years after liver transplantation. Liver Transplantation 2003; 9: 117-23.
17. Saab S, Wang V, Ibrahim AB, Durazo F, Han S, Farmer DG et al. MELD score predicts 1-year patient survival post-orthotopic liver transplantation. Liver Transplantation 2003; 9: 473-6.
18. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh *versus* MELD. J Hepatol 2005; 42 [suppl 1]: S100-107.
19. Saigal S, Morris S, Muiesan P, Rela M, Haton N, O'Grady J. Evidence of differential risk for post-transplantation malignancy based on pre-transplantation cause in patients undergoing liver transplantation. Liver Transplantation 2002; 8: 482-7.
20. Duvoux C, Pageaux GP, Vanlemmens C, Roudot-Thoraval F, Vincens-Rolland AL, Hezode C, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after liver transplantation in adults: an analysis of 480 patients. Transplantation 2000; 74: 1103-9.
21. Duvoux C, Delacroix I, Richardet JP, Roudot-Thoravail F, Metreau JM, Fagniez PL et al. Increased incidence of oropharyngeal squamous cell carcinomas after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. Transplantation 1999; 67: 418-21.
22. Farges O, Saliba F, Farhamant H, Samuel D, Bismuth A, Reynes M, et al. Incidence of rejection and infection after liver transplantation as a function of the primary disease: possible influence of alcohol and polyclonal immunoglobulins. Hepatology 1996; 23: 240-48.
23. Gomez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. N Engl J Med 1994; 331: 1122-8.
24. Spinozzi F, Agea E, Bassotti G, Belia S, Rondoni F, Broccucci L, et al. Ethanol-specific impairment of T-lymphocyte activation is caused by a transitory block in signal tranduction pathways. Gastroenterology 1993; 105: 1490-1501.

CONTRE-INDICATIONS A LA TH

- Atteinte viscérale irréversible (rein, cœur, poumon, cerveau...).
- Cancer en évolution (excepté CHC).
- Psychose chronique.
- Age ≥ 65 ans, ou âge physiologique dissuasif.
- Infection chronique VIH.

CRITERES USUELS DE SELECTION

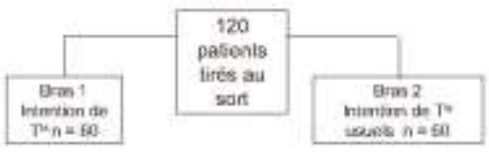
- Gravité de la cirrhose:
  - ascite réfractaire ou ascite infectée
  - hémorragie par HTP non contrôlable ,
  - survenue d'un syndrome hépato-rénal
  - Survenue d'un carcinome hépatocellulaire
  - Index pronostiques: score C de Pugh, modèle Béclère, MELD ?
- Abstinence six mois avant la TH
- Nombreux critères subjectifs non validés: contexte social, familial, psychologique...

QUAND SELECTIONNER LES PATIENTS POUR LA TH ?

- Pas trop tard (ex : patients Pugh C end-stage)
  - ↗ mortalité sur liste d'attente*
  - ↗ morbidité et mortalité après TH
- Pas trop tôt : intérêt de la TH non démontré en terme de survie pour patients Pugh B
  - Une étude par modélisation (Poynard et al.Lancet;1994;344:502-505
  - Une étude randomisée: TRANSCIAL (Miguet et al.Hepatology;200038(Suppl):365 A)

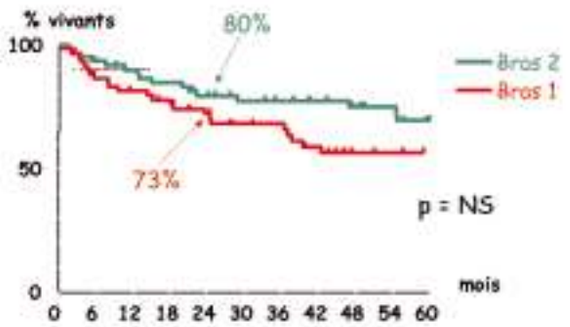
* 100 en 2003 toutes indications confondues, données EFG (www.Agence-biomedecine.fr)

TRANSCIAL
Etude multicentrique contrôlée randomisée de la TH au stade Pugh B de la CA



Critère principal : survie actuarielle à deux ans en intention de traiter

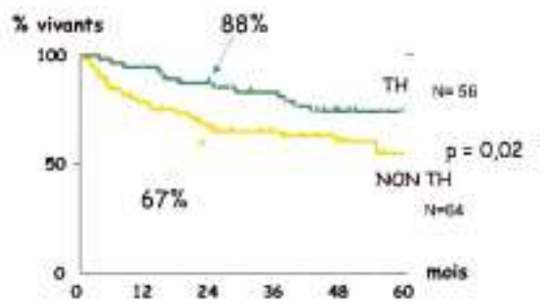
SURVIE EN INTENTION DE TRAITER DANS LES 2 BRAS



QUESTIONS ?

- Est-il pertinent d'analyser les résultats de la TH en intention de traiter ?
- Quel enseignement apporte l'analyse per-protocole ?
- La valeur seuil de 8 ou +, comme facteur prédictif d'une meilleure survie après TH est-elle assez solide pour sélectionner les patients Pugh 8 ?
- La TH en soi est-elle responsable de la survenue plus fréquente des tumeurs malignes *de novo* dans le groupe transplantation.

SURVIE PER-PROTOCOLE (Transplantés n=56 vs non transplantés n= 64)

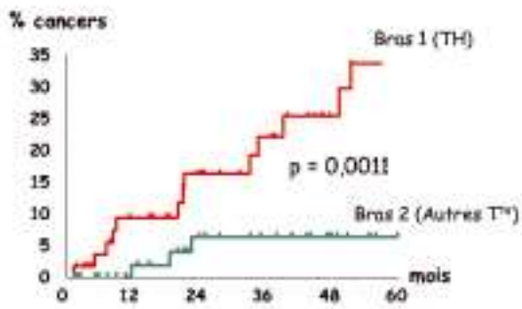


REPONSES

- **En analyse multivariée, un score de Pugh ≥ 8 à l'inclusion est une valeur discriminante efficace pour une meilleure survie dans l'étude TRANSCIAL**
- **Cette frontière avait été retrouvée par une étude rétrospective et prospective antérieure (Adler et al. Transplant. Inter 1992 (Suppl 1):S175-S178)**
- **La frontière retenue de façon consensuelle aux Etats-Unis était un score ≥ 7*.**
- **La survenue de cancers de novo est significativement supérieure chez les transplantés**

** Lucey et al.Minimal criteria for placementsion adults on the liver transplant waiting list..Liver Transpl Surg 1997;3:628-637*

SURVENUE DE CANCERS DE NOVO



CONCLUSIONS

- *Sélectionner trop tôt un patient pour une TH au cours de la CA est délétère pour sa survie.*
- Les patients atteints de CA avec un score de Pugh + ou = à 8 ne bénéficient pas de la TH en termes de survie; une valeur seuil du MELD mérite d'être étudiée prospectivement dans cette population
- Un examen approfondi à la recherche d'un cancer asymptomatique de la sphère aérodigestive en particulier est un préalable indispensable à l'inscription.
- La TH devrait aujourd'hui être analysée en intention de traiter
- Le moment optimal pour inscrire le patient sur liste ne peut se réduire à de simples données numériques, tous les aspects complexes de la maladie alcoolique doivent être aussi pris en considération.

DONNEES DE L'ANALYSE PER-PROTOCOLE MULTIVARIEE

- A l'inclusion un score de Pugh ≥ 8 est un facteur de moindre mortalité après TH (p = 0.04).
- Au moment de la TH, une tendance pour une moindre mortalité après TH est observée pour un score ≥ 8 et une sur-mortalité pour un score ≤ 7 (p < 0,07).