FMC HGE

Les journées DE FORMATION CONTINUE 24e édition

J P MIGUET

L'heure de la transplantation hépatique chez le cirrhotique alcoolique

- Connaître les risques et les bénéfices de la transplantation hépatique.
- Connaître l'intérêt du sevrage en alcool et tabac.
- Savoir quand adresser un patient à l'unité de transplantation.

L'HEURE DE LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE (TH) CHEZ LE MALADE ATTEINT DE CIRRHOSE ALCOOLIQUE (CA)

J.P. Miguet, V Di Martino,

C Vanlemmens et le groupe TRANSCIAL

Service Hépatologie et Soins Intensifs Digestifs

C.H.U. BESANCON

Journées de Formation Continue en Hépato-Gatro-Entérologie

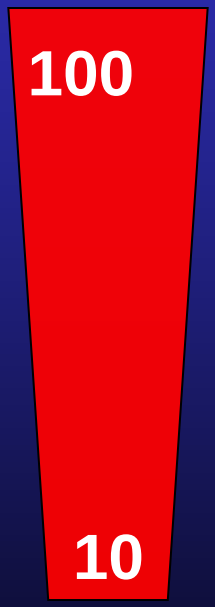
Paris, 19 mars 2006

« BEAUCOUP D'APPELES ET PEU D'ELUS ! »
(9 000 décès/an par CA et 300 TH/an)

POURQUOI ?

Premier filtre

TH non envisagée pour de nombreux malades:

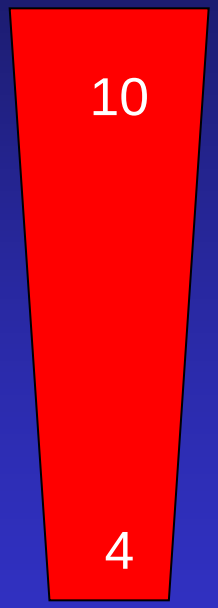


- décès rapide après une première complication(26%)*
- survivants à une première complication, perdus de vue, jusqu'à la phase terminale (60%)*
- alcoolo-dépendance majeure non contrôlée

* Veldt et al. J Hepatol 2002;36:93-98

CONTRE-INDICATIONS A LA TH

Second filtre



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

4% des 9000 candidats potentiels: *les aristocrates de la CA !*

ELTR: sur 10000 TH une excellente survie à 1 an (80%) et à 5 ans (72%)

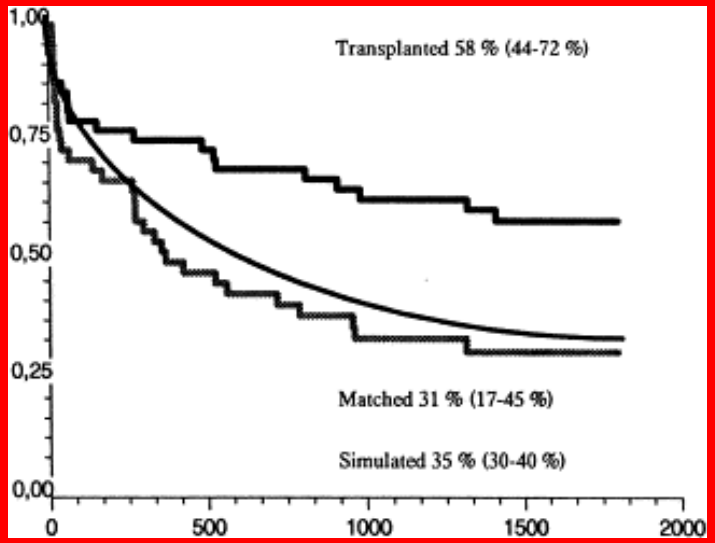
QUAND SELECTIONNER LES PATIENTS POUR LA TH ?

- Pas trop tard (ex : patients Pugh C end-stage) si non:
  - Augmentation de la mortalité sur liste d 'attente *
  - Augmentation de la morbidité après TH
- Alors plus tôt (PUGH B) amélioration de la survie ?

* 100 en 2003 toutes indications confondues, données EFG (www.efg.sante.fr)

Une étude par le modèle Béclère*

PUGH C



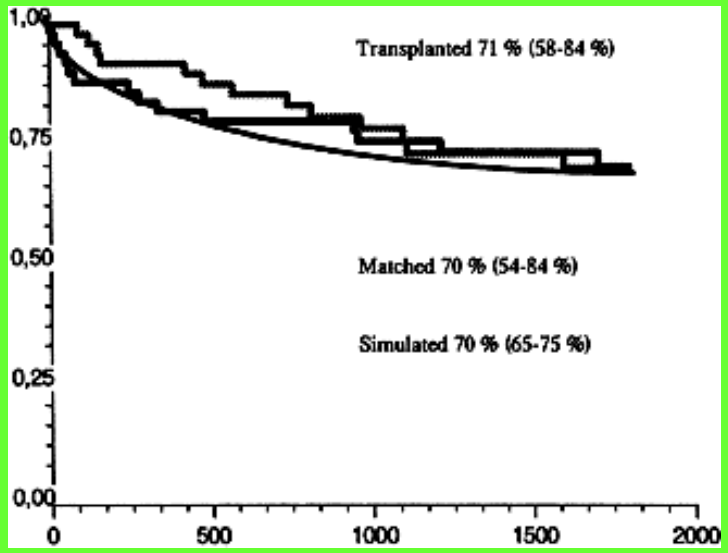
SURVIE A 5 ANS

169 patients transplantés

169 patients appariés

169 patients simulés

PUGH B



*Poynard et al J Hepatol1999;11:1130-1137,

R= 0,5374Ln bilirubine totale-0,0520 albuminémie +0,0484âge + 0,4690 (si encéphalopathie hépatique)

Une étude multicentrique contrôlée randomisée de la TH au stade Pugh B de la CA (TRANSCIAL*)

120 patients tirés au sort

Bras 1
Intention de transplanter

n = 60

Bras 2
Intention de T^{ts} usuels n = 60

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

* *Miguet JP et al. Hepatology 2005;42:345A*

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION

	Bras 1 (TH)	Bras 2 (Autres T^{ts})	p
Sexe masculin	78 %	77 %	NS
Age médian	50	50	NS
Pugh (score moyen)	8,2	8,1	NS
Béclère (prob. survie 1 an)	81 %	82 %	NS
ATCD HD récidivante	18%	13 %	NS
ATCD EH spontanée	5 %	8 %	NS
ATCD Ascite réfractaire	78 %	77 %	NS
ATCD infection ascite	12 %	8 %	NS
ATCD Pugh C	23 %	22 %	NS

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION

	Bras 1 (TH)	Bras 2 (Autres T^{ts})	p
DSM IV $\geq$ 3	52 %	55 %	NS
Abstinence > 3 mois	83 %	87 %	NS
Abstinence à l'inclusion	95 %	93 %	NS

TRAITEMENTS EFFECTIVEMENT RECUS PAR LES PATIENTS SELON LE BRAS

bras 1 (n = 60)

TH = 41

Non TH = 19

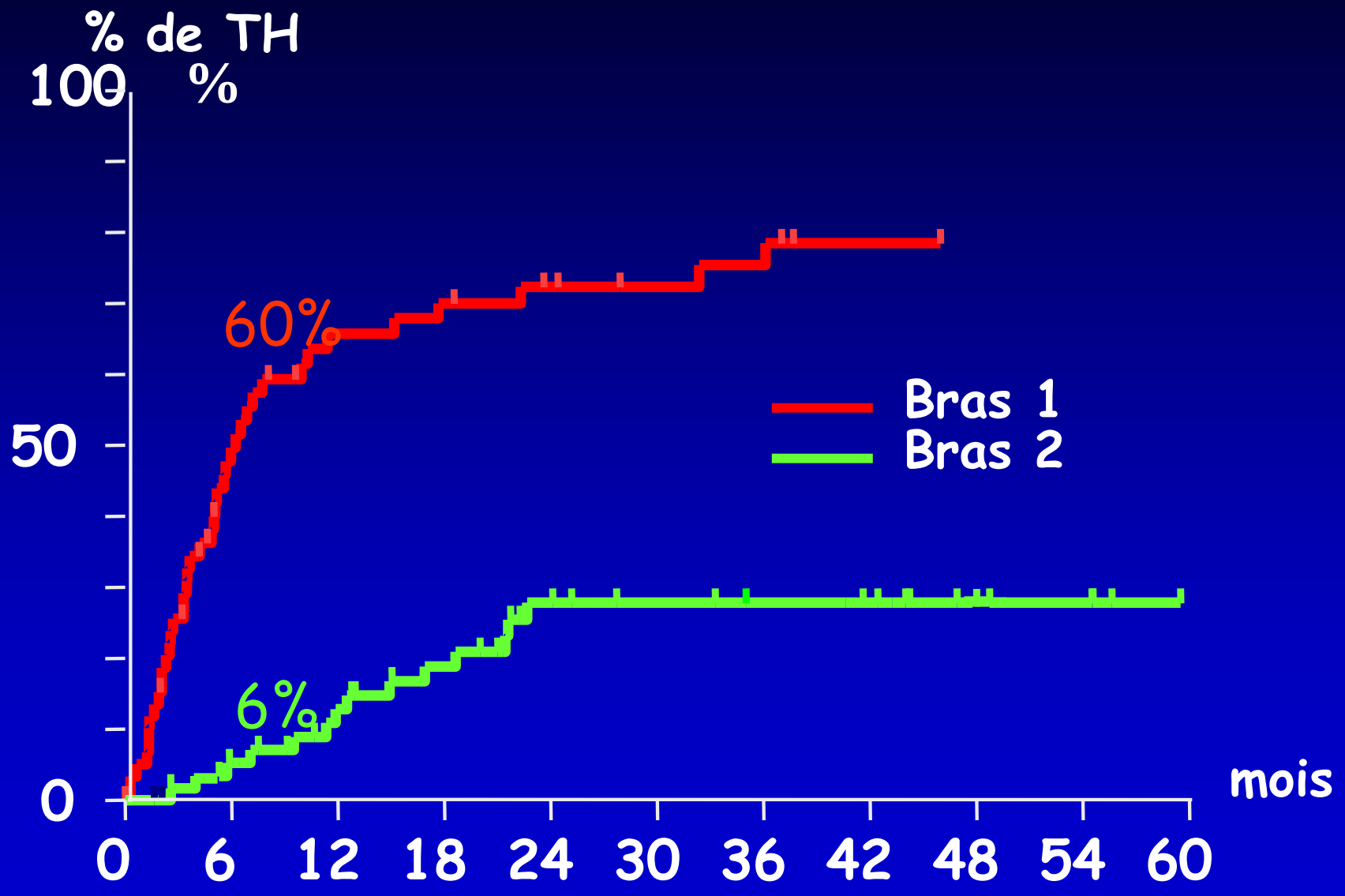
- 7 décès
- 7 améliorations
- 5 contre-indications

bras 2 (n = 60)

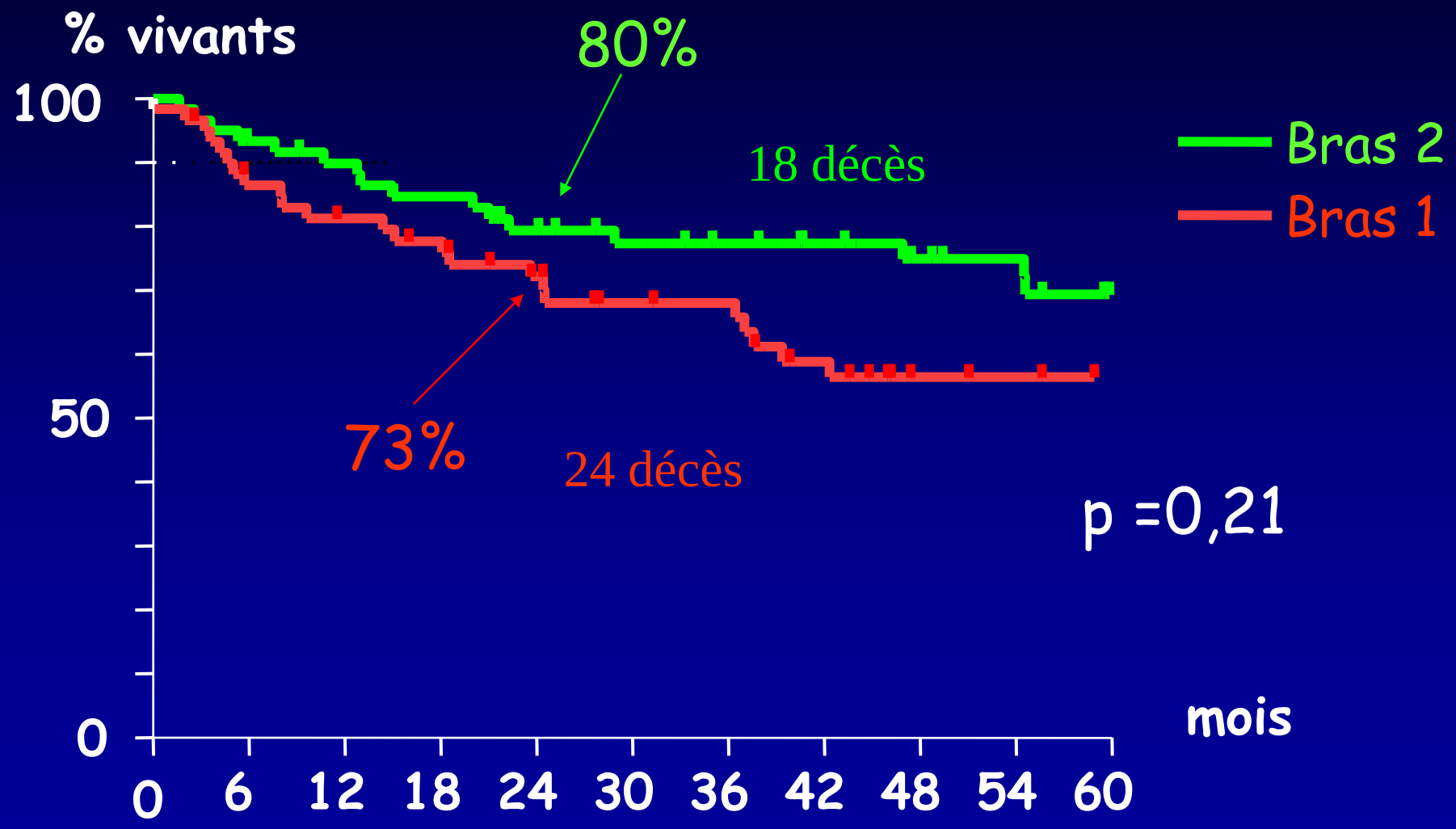
Non TH = 45

TH = 15
aggravation de la cirrhose

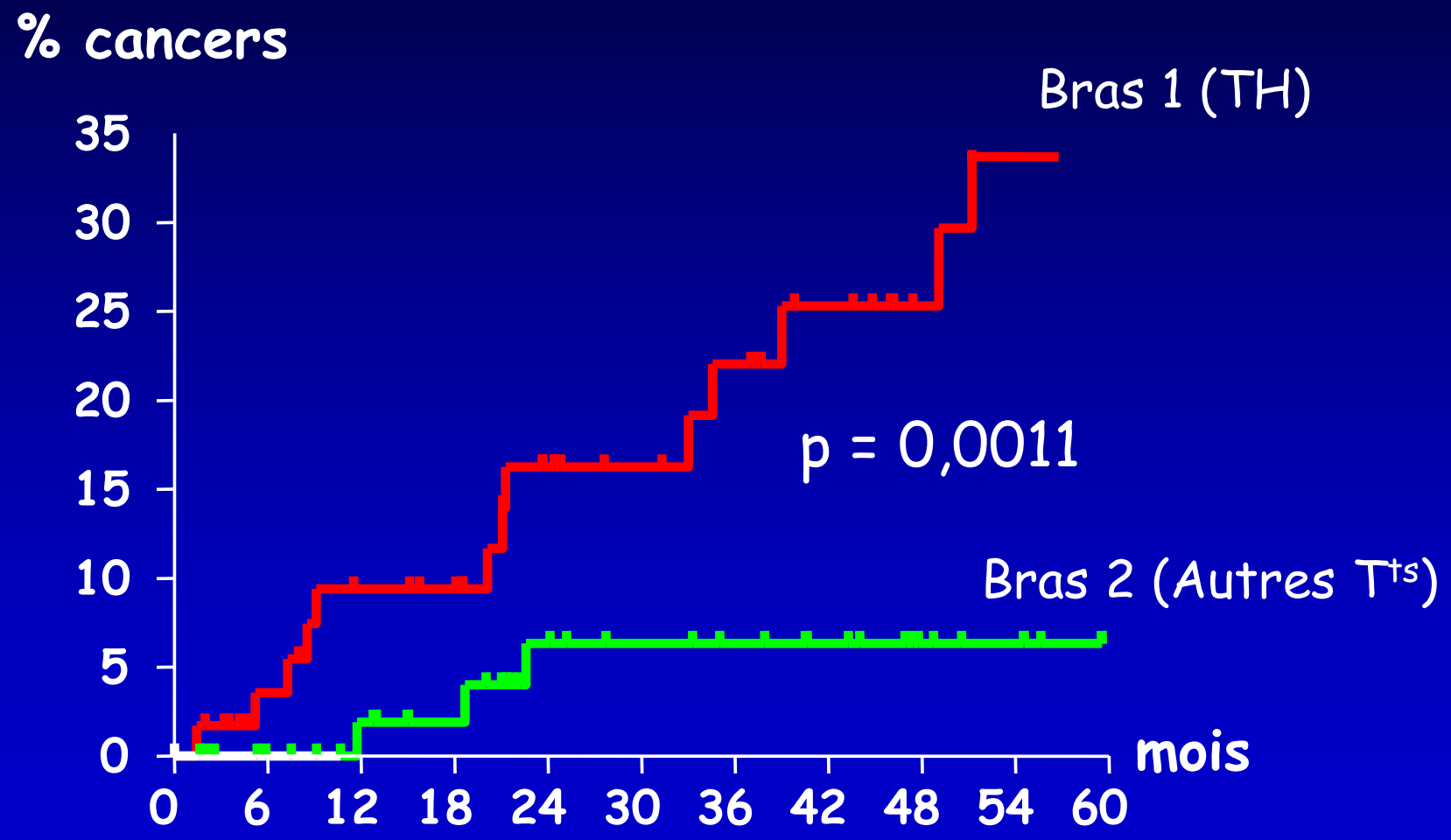
SURVENUE DE LA TH DANS LES 2 BRAS



SURVIE EN INTENTION DE TRAITER DANS LES 2 BRAS



SURVENUE DE CANCERS DE NOVO



RESULTATS : Facteurs liés à l'alcoolisme: données de l'analyse multivariée

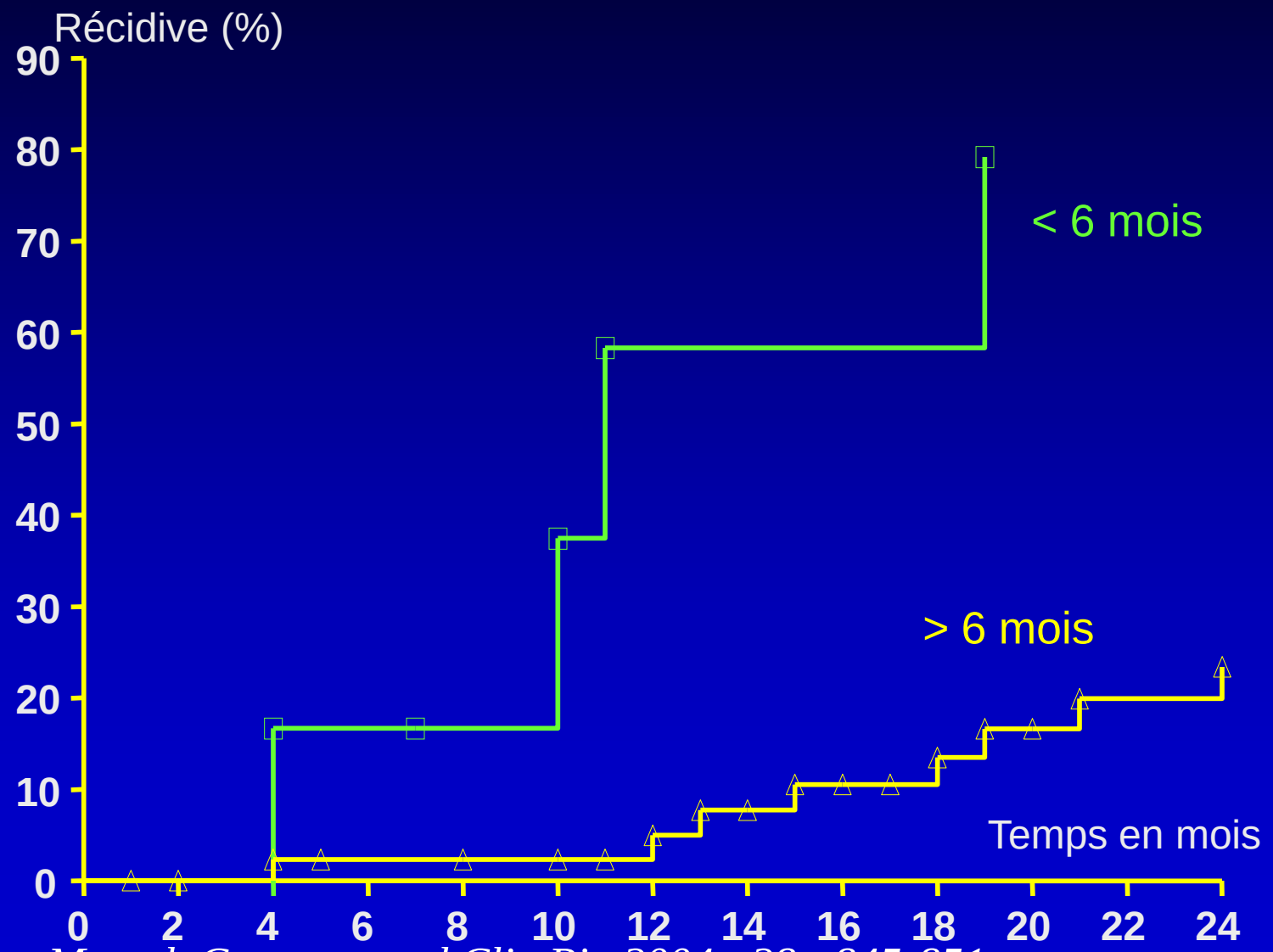
- Une abstinence ≤ à 6 mois est un facteur *indépendant* de reprise plus fréquente de consommation d'alcool après TH*

- Trois autres facteurs *indépendants* prédictifs d'une rechute :
  - Sexe féminin (RR = 2)**
  - Alcoolo-dépendance (RR = 2,5)**
  - Absence de TH (RR= 2,3)**

- La TH et non l'intention de transplanter est un facteur *indépendant* de moindre reprise d'alcool.**

** Miguet M et al. Gastroenterol Clin Bio 2004 ; 28 : 845-851*
***Di Martino V et coll. Gastroenterol Clin Biol 2004.28:795*

REPRISE EN FONCTION DU TEMPS ET DU DELAI DE SEVRAGE



* *Miguet M et al. Gastroenterol Clin Bio 2004 ; 28 : 845-851*

Facteurs de risque de reprise d'une consommation d'alcool >140 g/semaine

		Risque relatif	95% IC
Abstinence à l'inclusion	< 3 mois	3,0	(0,7-12,8)
Abstinence à l'inclusion	> 3 mois	1,0	
Durée de l'abstinence avant TH	< 6 mois	5,5	(1,3-24,5)
Durée de l'abstinence avant TH	> 6 mois	1,0	

RESULTATS : Facteurs liés à l'alcoolisme: données de l'analyse multivariée

- Une abstinence ≤ à 6 mois est un facteur *indépendant* de reprise plus fréquente de consommation d'alcool après TH*

- Trois autres facteurs *indépendants* prédictifs d'une rechute :
  - Sexe féminin (RR = 2)**
  - Alcoolo-dépendance (RR = 2,5)**
  - Absence de TH (RR= 2,3)**

- La TH et non l'intention de transplanter est un facteur *indépendant* de moindre reprise d'alcool.**

** Miguet M et al. Gastroenterol Clin Bio 2004 ; 28 : 845-851*
***Di Martino V et coll. Gastroenterol Clin Biol 2004.28:795*

A QUEL MOMENT DE LA CA PROPOSER LA TH ?

- Toutes les études disponibles aujourd'hui sont rétrospectives !

- L'étude TRANSCIAL prospective randomisée :
  - Ne montre pas d'avantages à proposer la TH aux patients Pugh B comme l'avait montré l'étude avec le modèle Béclère
  - Le Pugh B est hétérogène (7 à 9)

Une tendance à une meilleure survie après TH a été observée si Pugh $\geq$ 8

8 le numéro gagnant

- En analyse multivariée, chez les patients non transplantés, les 2 facteurs indépendants d'une meilleure survie étaient: le retour d'un score Pugh C à un score Pugh B < 8 (RR= 2,5,p=0.04), et un score Pugh B < 8 à l'inclusion (RR=2,7,p=0.03). *

- Frontière du Pugh ≥ 8, pour indiquer la TH , déjà retrouvée dans une étude rétrospective.**

- La limite retenue aux États-unis était Pugh ≥ 7***

* *Vanlemmens C et al. Hepatology 2005;345A*

** *Adler M et al. Transplant Int 1992;5:175-178*

*** *Lucey et al Liver Transplant Surg 1997;3:628-637*

Quel index choisir ?

	Avantages	Inconvénients
Pugh	Simplicité, ancienneté, validation empirique	Appréciation subjective et variable discontinue
Modèle Béclère =0,5374 Ln Bilirubine totale – 0,0520Albuminémie +0,O484 âge+à,4690 (si encéphalopathie hépatique)	Index objectif. Validation statistique, donne la survie à 1 et 5 ans	Nécessite un calcul complexe , peu utilisé,(gratuité ?)validé seulement dans CA
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	Index objectif; variable continue, modèle corrélé à la survie pré et post TH.	Nécessite un calcul complexe; peu performant pour malades peu graves

LE MATCH PUGH CONTRE MELD dont Béclère serait l'arbitre !

- Dans l'étude TRANSCIAL, le Pugh et le modèle Béclère avaient un meilleur pouvoir discriminant que le MELD pour identifier les patients qui bénéficiaient de la TH.

- Le MELD a été développé aux États-unis comme critère objectif pour prioriser les patients en liste d'attente.

- Le MELD comme index pronostique au cours des hépatopathies peu sévères n'est pas encore totalement validé.

LA SURVIE N'EST PAS TOUT

- Le risque de survenue de tumeurs malignes *de novo*, (liées à l'alcool et au tabac), est un problème spécifique à la TH au cours de la CA.

- L'alcoolisme est une préoccupation qui débute dès la sélection, et doit être présente indéfiniment. Une approche multidisciplinaire est indispensable.

- Une abstinence avant TH d'au moins 6 mois est recommandée, mais ne doit pas être une condition *sine qua non*

CONCLUSIONS

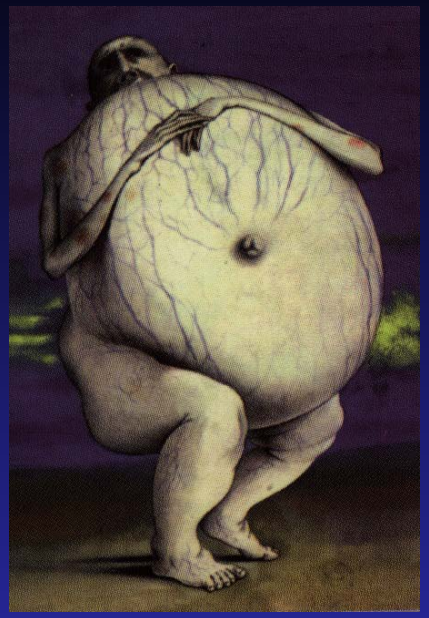
- La TH ne doit pas être proposée aux patients Pugh B < à 8

- L'évolution dynamique des scores est plus efficace qu'une mesure ponctuelle. (meilleur pronostic patient Pugh C étant revenu au stade B)

- Plusieurs index pronostiques sont efficaces:
  Le Pugh et le Béclère se sont montrés les plus performants pour les patients de gravité intermédiaire

- La survenue de tumeurs malignes *de novo* implique une recherche de lésions pré-cancéreuses lors de la sélection des patients.

- La prise en charge de l'alcoolisme , cause de la cirrhose doit être multidisciplinaire. Une abstinence de 6 mois est encouragée.



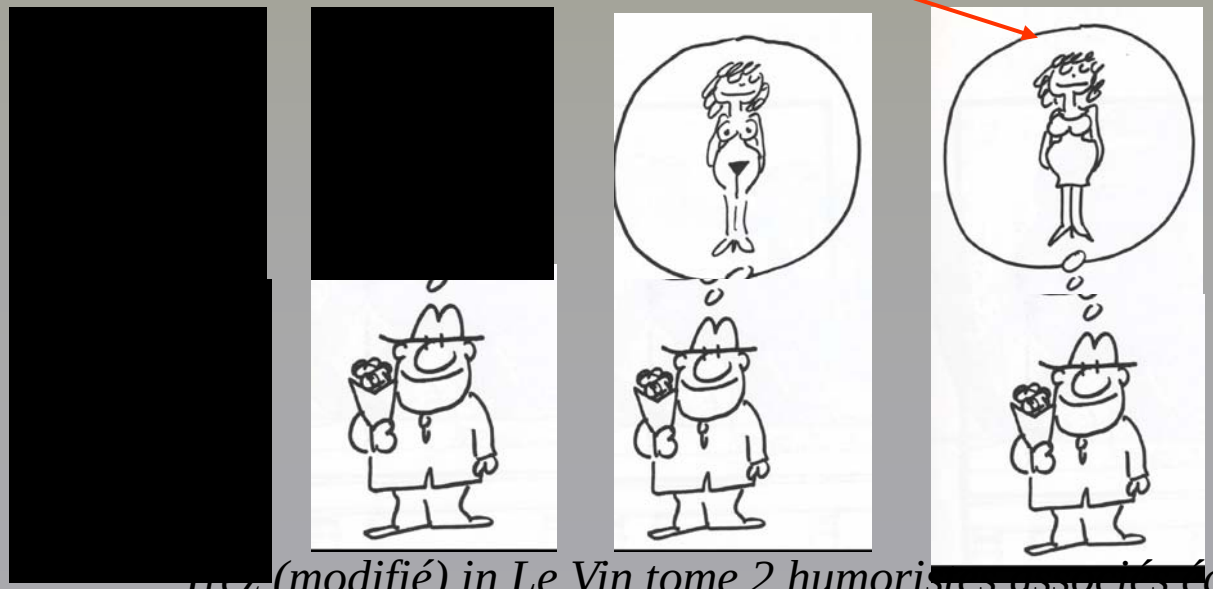
Portrait robot du bon candidat

Patient avec complications graves classé Pugh C (sauf si retour au stade B), ou Pugh B > 8

Survie à 1 an par Béclère < 80% ou survie à 5 ans < 60%

Pas de lésions précancéreuses, et effort d'abstinence

Prise en charge multidisciplinaire de l'alcoolisme et projet pour une nouvelle vie



Trez (modifié) in Le Vin tome 2 humoristes associés éditeurs

Le point de vue économie de la santé

Milan C (Dijon), M. Messer (Rennes), A. Minello et P. Hillon (Dijon),
C. Duvoux (Créteil), V. Ratziu et B. Bernard (Pitié-Salpétrière),
J.M. Perarnau (Metz), M.A. Piquet (Caen), G.P. Pageaux (Montpellier)
S. Dharancy (Lille), C. Silvain (Poitiers), S. Hillaire (Beaujon)
G. Thiefin (Reims), J.P. Vinel (Toulouse)
et toute l'Unité de Transplantation Hépatique de Besançon
E. Naudet-Collin, G. Mantion, S. Bresson-Hadni

FMC
HGE