CIRRHOSE
QUAND PENSER
A LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE
EN 2011?

Professeur Didier SAMUEL

Docteur Audrey COILLY

CENTRE HEPATOBILIAIRE

Unité Inserm 785

Université Paris XI

HOPITAL PAUL BROUSSE

VILLEJUIF, FRANCE

C.H.B.

Conflits d'intérêts

Astellas Pharma

Novartis

Roche

Gilead

Merck

BMS

Journées Francophones d'Hépato-gastroentérologie et d'Oncologie Digestive 2011

Didier SAMUEL

Cirrhose : quand faut-il penser à la transplantation ?

<u>Objectifs pédagogiques :</u>

Savoir à quel moment adresser un patient avec cirrhose à l'équipe de transplantation

Savoir quel bilan minimum peut permettre de dépister des contre-indications à la transplantation hépatique

Connaître les nouvelles conditions d'attribution des greffons et leurs conséquences sur les délais de la transplantation

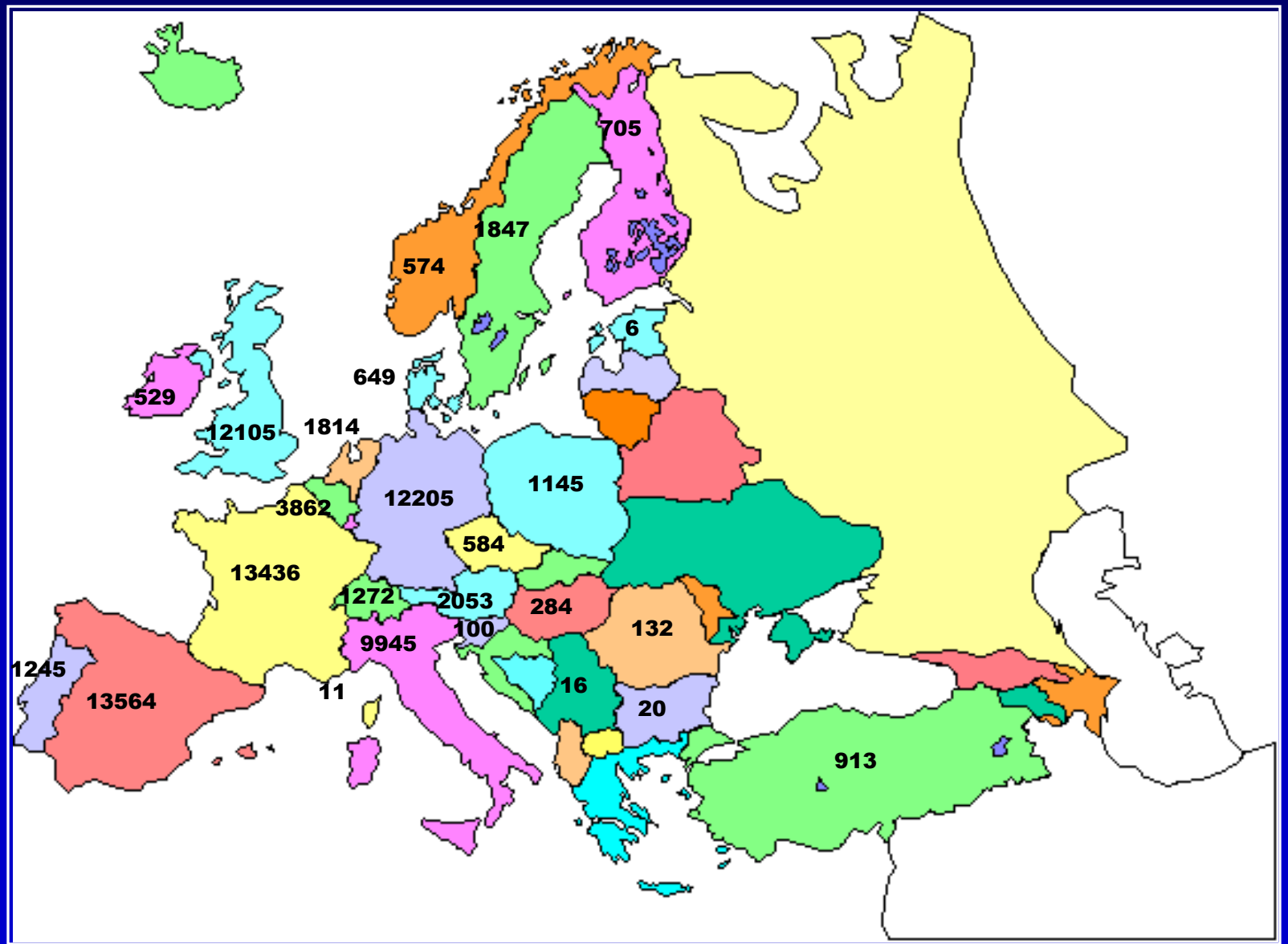
C.H.B.

EUROPEAN LIVER TRANSPLANT REGISTRY

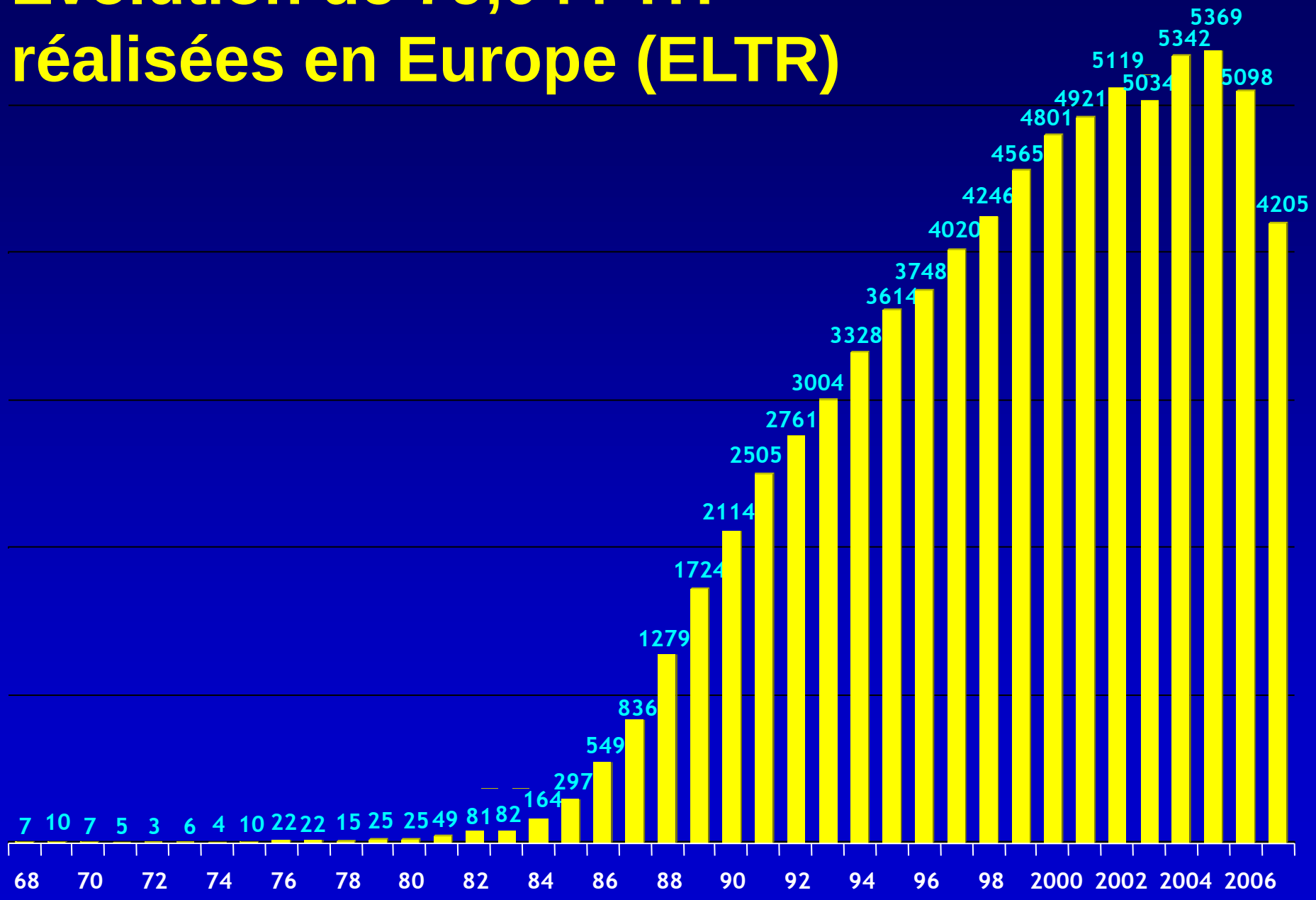
25 Pays - 138 Centres actifs

79,044 TH – 70,966 Patients

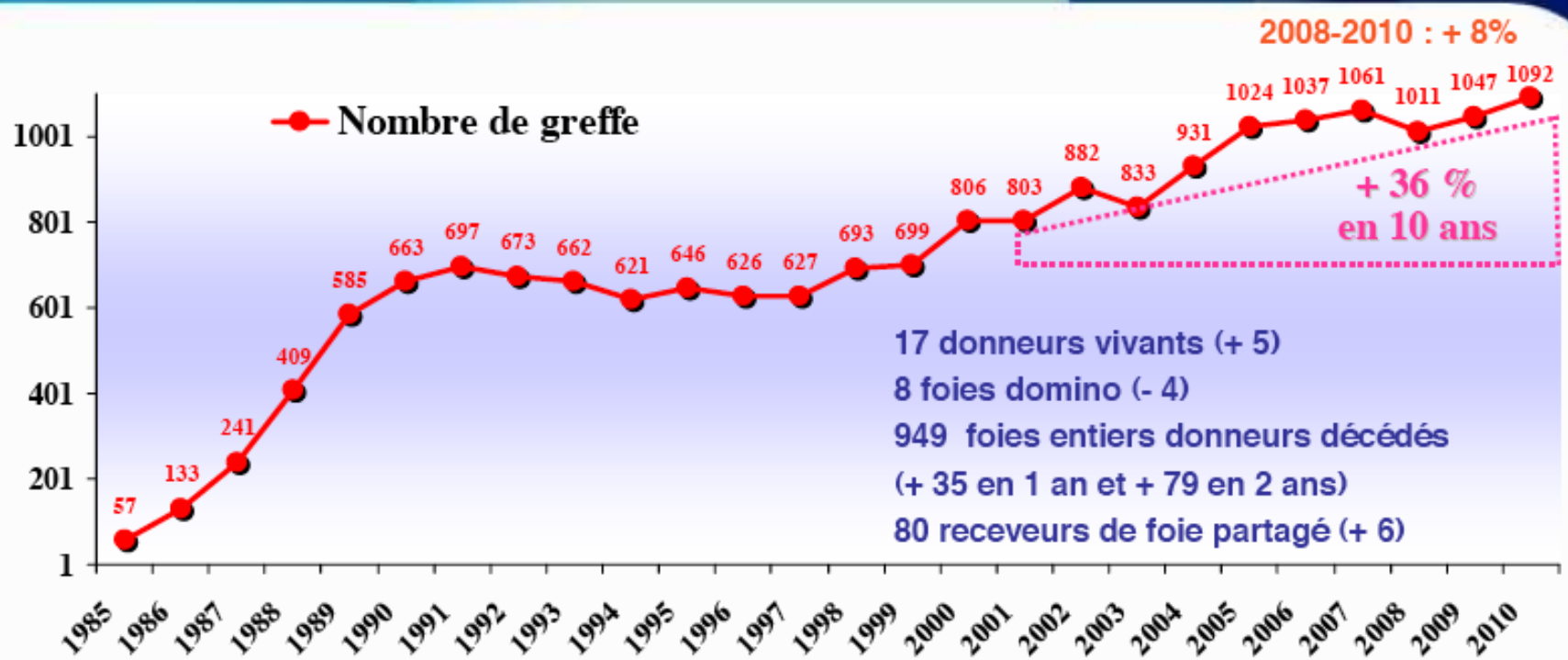
05/1968 - 12/2007



Evolution de 79,044 TH réalisées en Europe (ELTR)



Activité de greffe hépatique en France :



France 17 pmh (vs 16,4 en 2009)

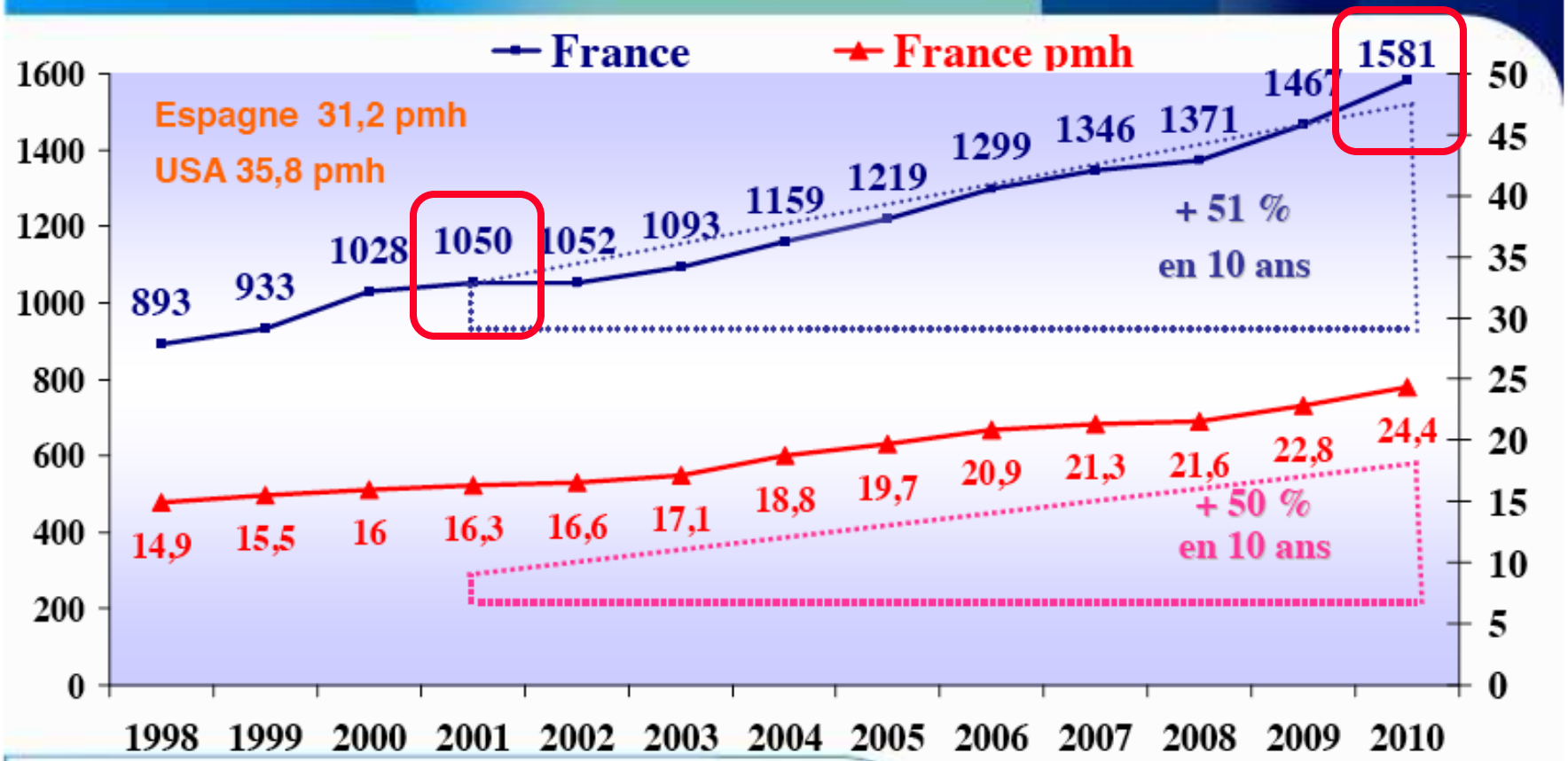
Espagne 23,5 pmh en 2009

USA 20,1 pmh en 2009

agence de la biomédecine

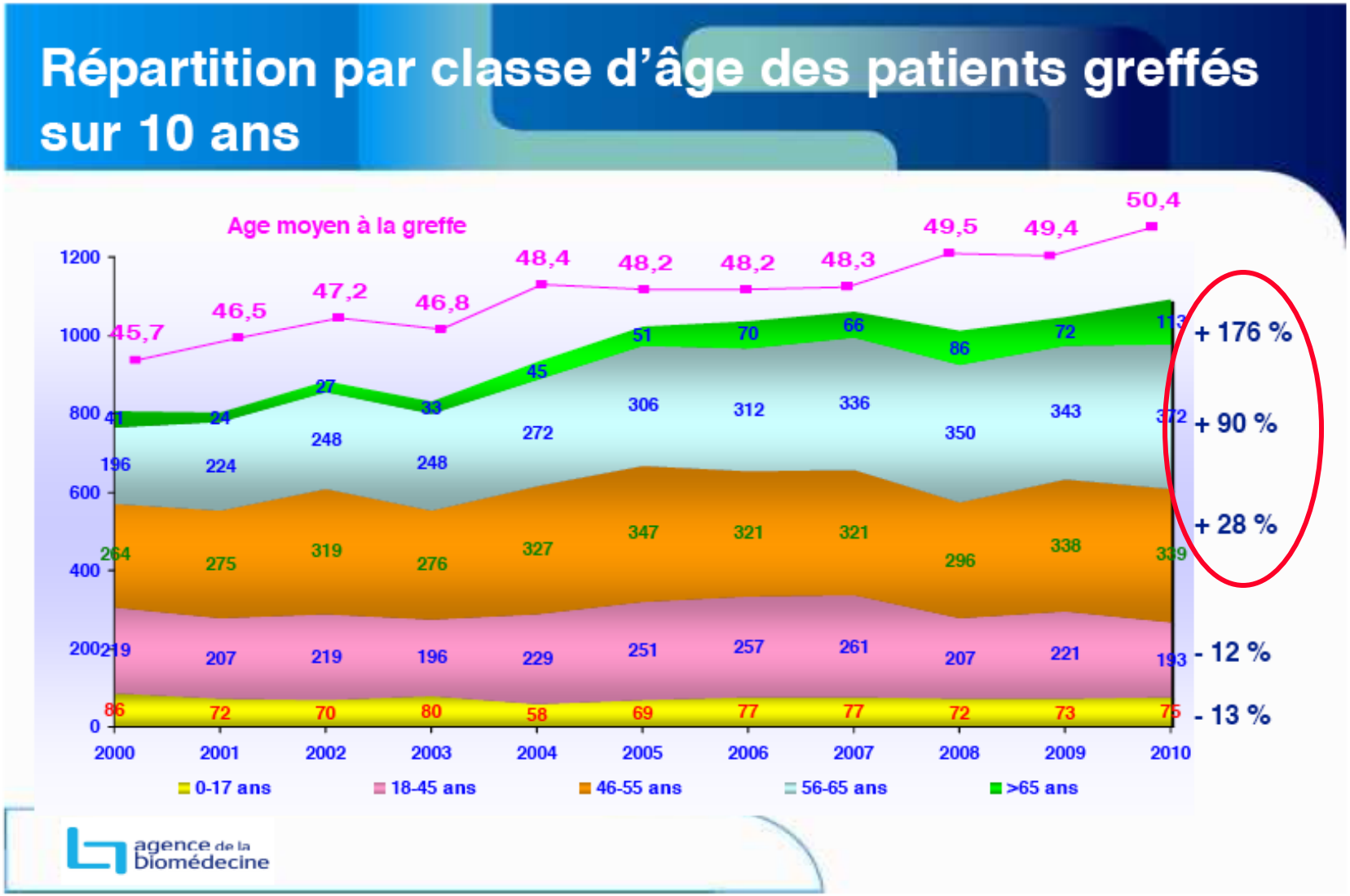
C.H.B.

Nombre annuel de nouveaux inscrits en attente de foie et par million d'habitants



agence de la biomédecine

C.H.B.

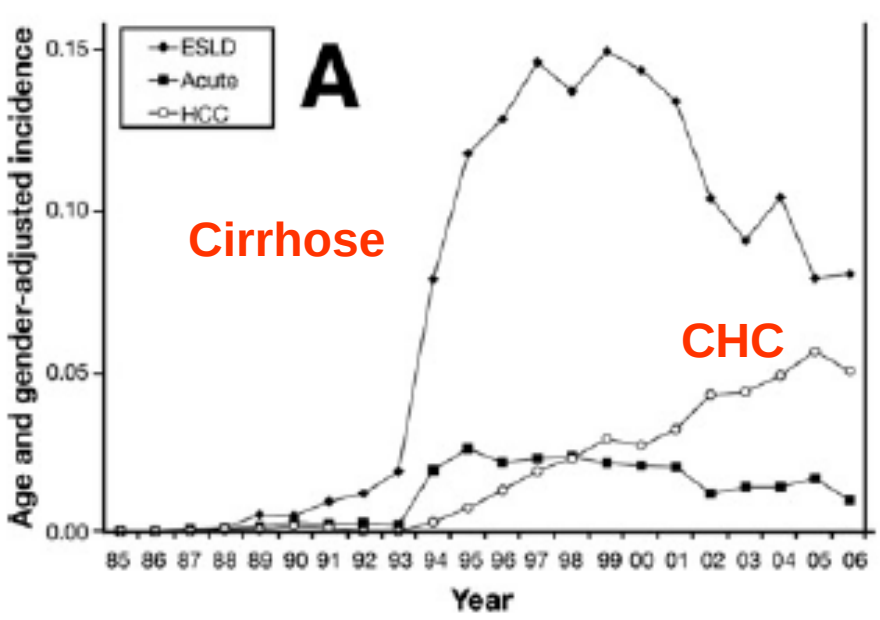


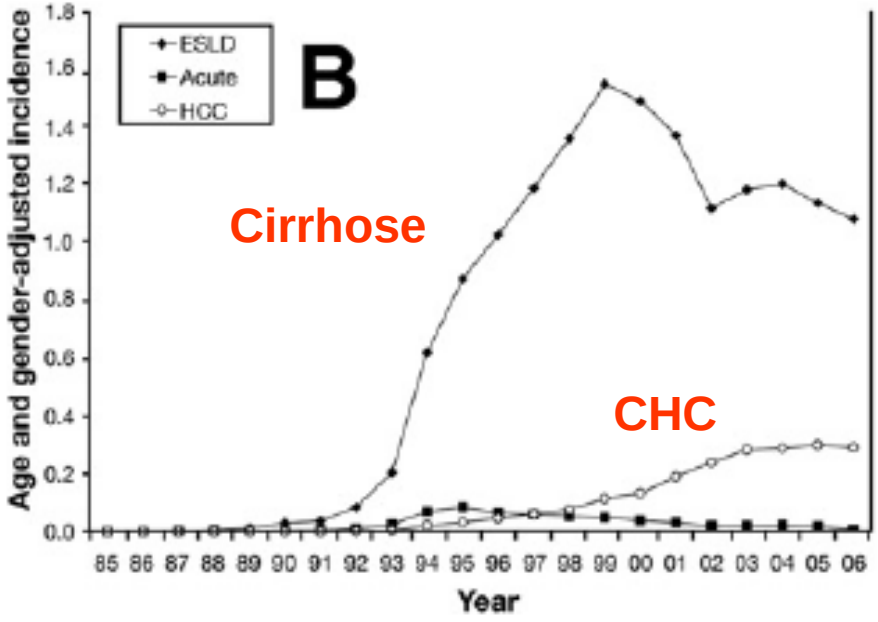
> 55 ans :+ 90%

> 65%: +176%

C.H.B.

Transplantation Hépatique Pour Cirrhose Virale aux USA

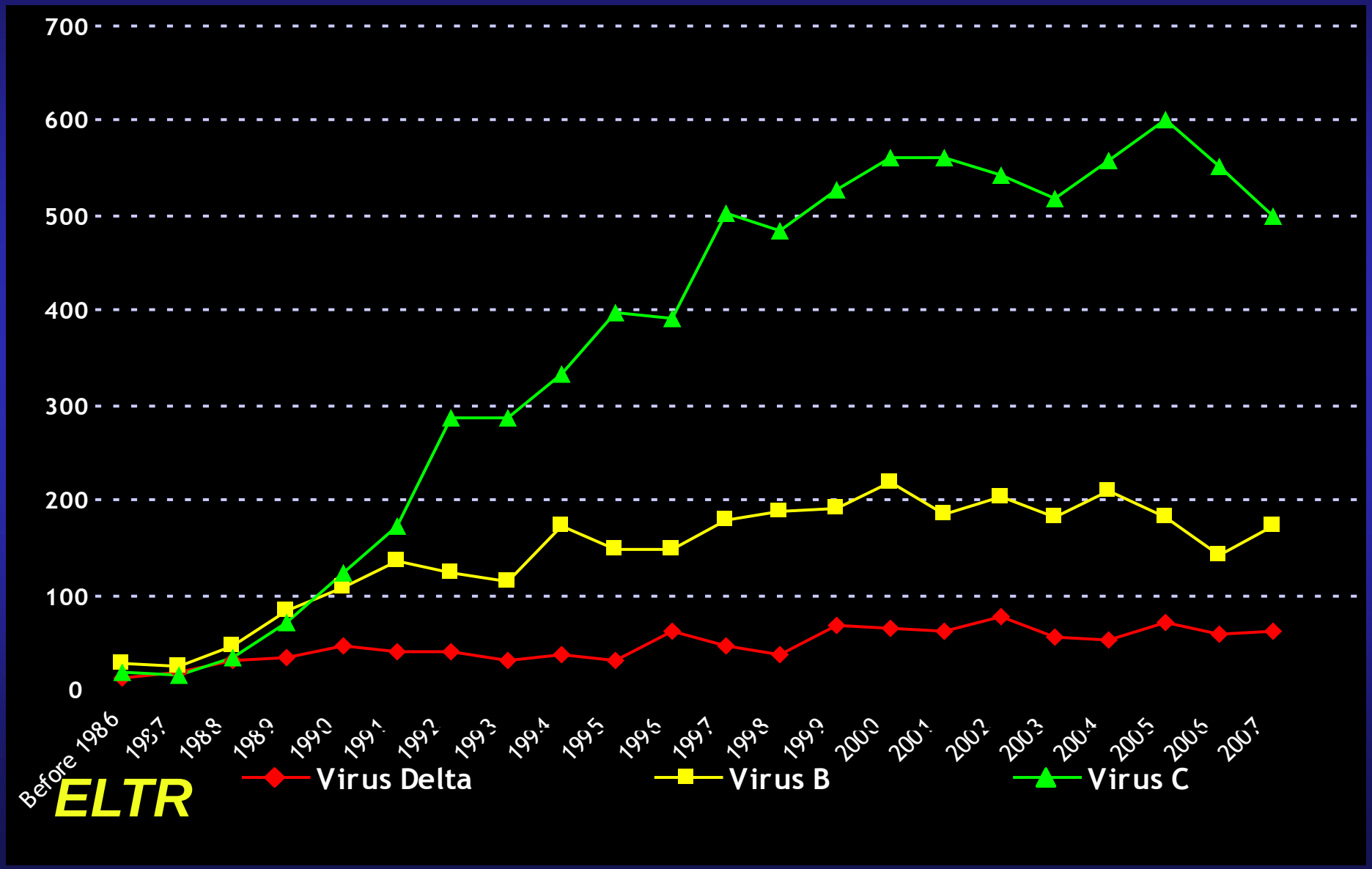




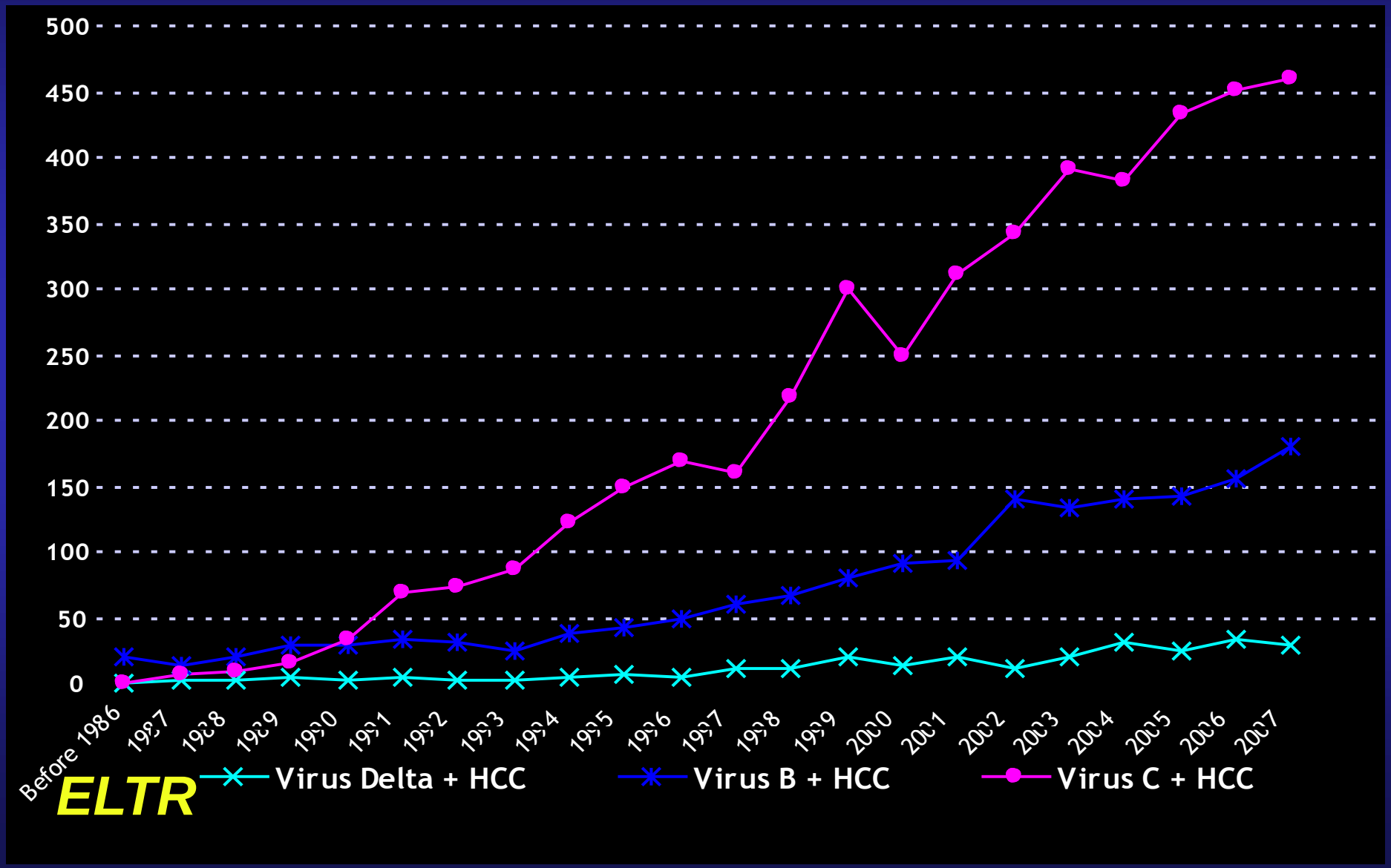
VHB **VHC**

Kim WR Gastroenterology 2009

Evolution de la Transplantation Hépatique Pour Cirrhose Virale Sans CHC en Europe



Evolution de la Transplantation Hépatique Pour Cirrhose Virale avec CHC en Europe



INDICATIONS DE LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE

- La transplantation doit être envisagée chez tout patient ayant une Hépatopathie chronique dont le pronostic vital est engagé dans les 3 ans
- Le moment de l'indication doit prendre en compte:
  - Le temps d'attente de la TH
  - Les possibilités de contrôle de la maladie hépatique
  - L'étiologie
  - Des résultats moins bons après TH si maladie terminale
  - Le risque de sortie de liste du à une contreindication

LIMITES A LA TRANSPLANTATION

- Age > 70 ans ?
- Infection VIH non contrôlée avec SIDA
- Insuffisance cardiaque droite décompensée
- hypertension portopulmonaire non réversible PAPm > 45mmHg
- Cancer extrahépatique non contrôlé
- Thrombose de l'ensemble du système porte
- CHC avec Thrombose porte tumorale

SCORE DE MELD

9.57 X $\log_e$ (creatinine mg/dl) + 3.78 X $\log_e$ Bilirubin mg/dl) + 11.20 X $\log_e$ (INR) + 6.43 (constant for liver disease etiology)]

** R. Wiesner et al; Gastroenterology 2003; 124: 91-96*

C.H.B.

Mortalité à 3 mois Des Patients en liste d'attente de TH aux USA selon le Meld

	< 9	10 -19	20 - 29	30 - 39	> 40
Mortalité	1.9 %	6 %	19.6 %	52.6 %	71.3 %
Mortalité+ trop grave	2.9 %	7.7 %	23.5 %	60.2 %	79.3%

** R. Wiesner et al; Gastroenterology 2003; 124: 91-96*

C.H.B.

Risque de Mortalité en Liste d'Attente de TH selon le Score de Meld

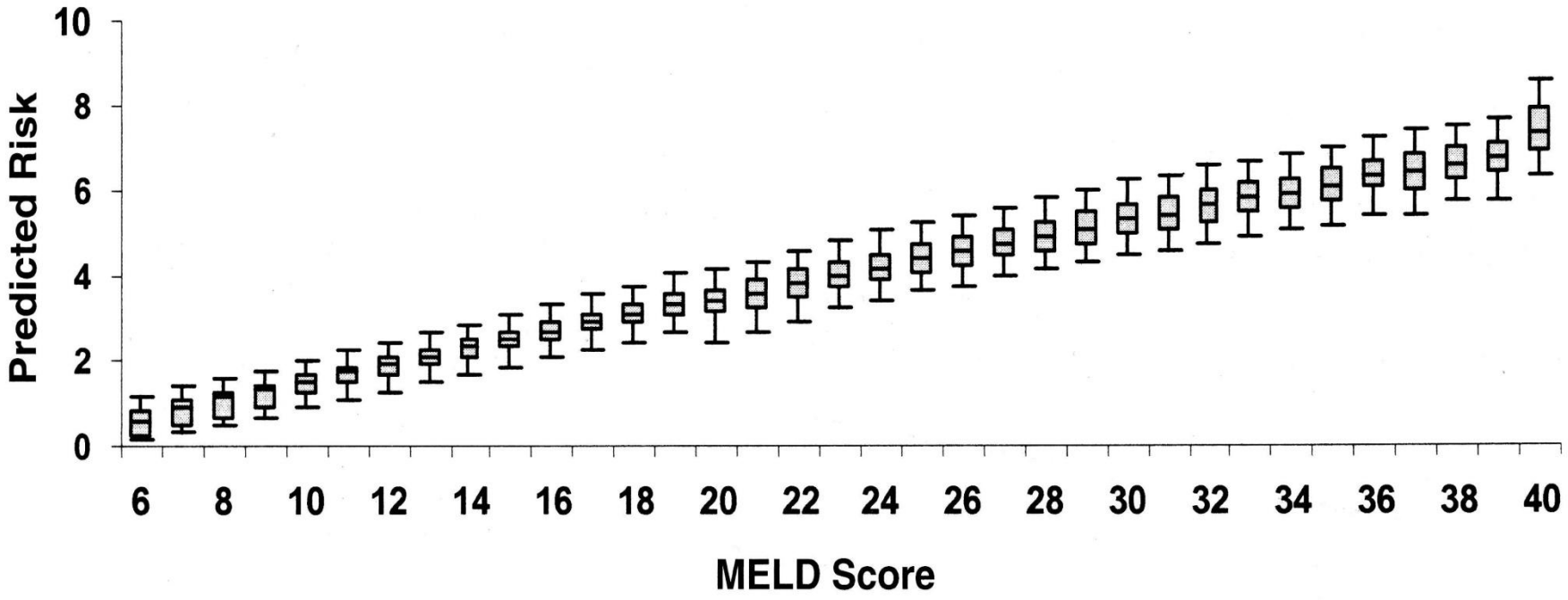
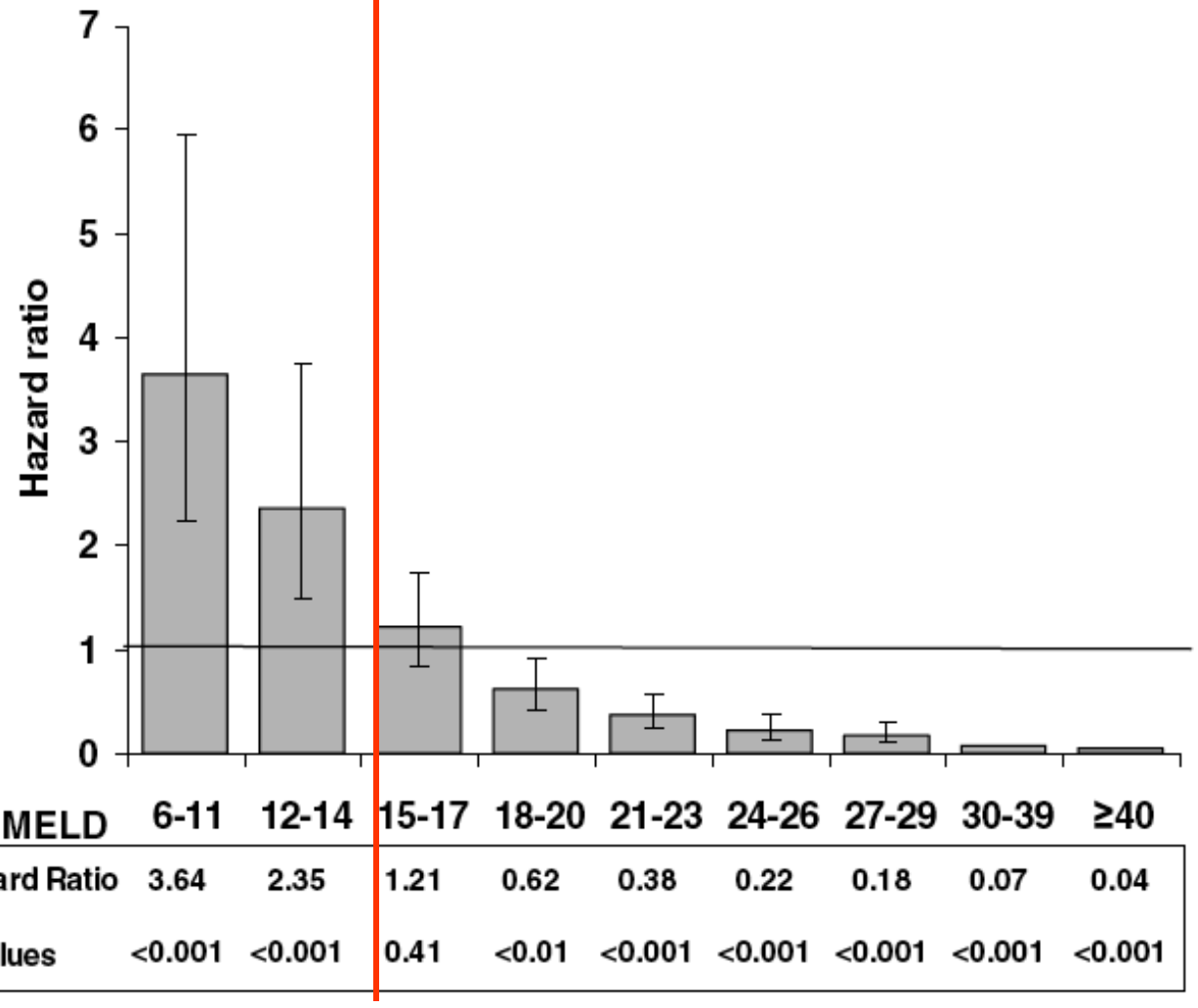


Figure 2. Box plots of mortality risk on the waiting list, by MELD score.

Merion Liver Transplant 2004; 10: S69-S73

Mortalité à un An selon le Meld Chez les Patients Transplantés et chez les Patients Non Transplantés

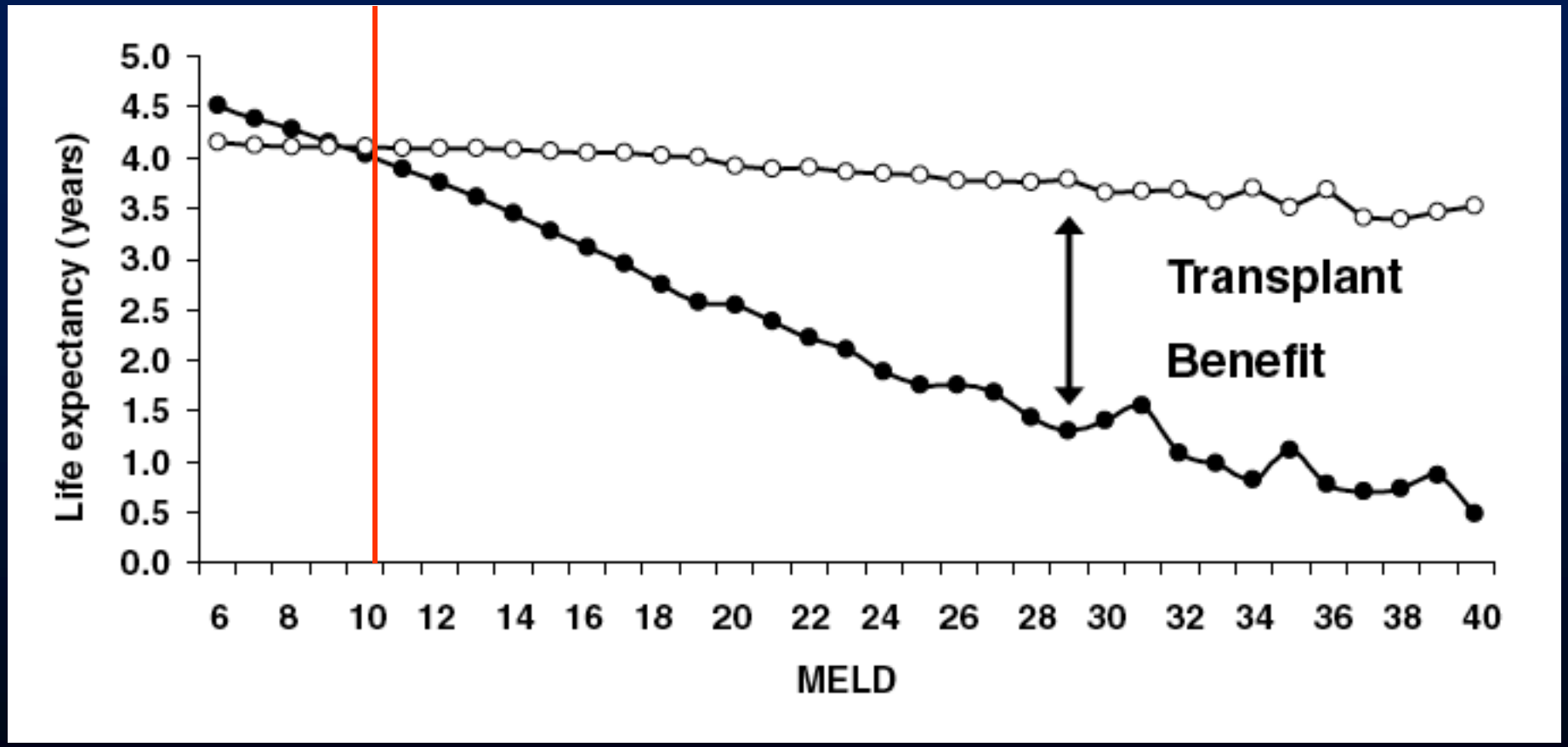


MELD	6-11	12-14	15-17	18-20	21-23	24-26	27-29	30-39	≥40
Hazard Ratio	3.64	2.35	1.21	0.62	0.38	0.22	0.18	0.07	0.04
p-values	<0.001	<0.001	0.41	<0.01	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Merion AJT 2005; 5: 307-313

C.H.B.

Bénéfice de Survie à 5 ans selon le Score De MELD à La Transplantation



Schaubel AJT 2009

C.H.B.

SCORE NATIONAL D'ALLOCATION DES GREFFONS FRANCE 2008

- $SCORE_{F\ V10}$=

$$
\begin{aligned}
& 1000 \,.\, \mathbf{f_1}(MELD) \\
+\ & 200 \,.\, Si(CHCTNM_1) \,.\, \mathbf{f_2}(DA;\ seuil=12\ mois) \\
+\ & 200 \,.\, Si(CHCTNM_{\geq 2}) \,.\, \mathbf{f_2}(DA;\ seuil=6\ mois) \\
+\ & 300 \,.\, Si(HMFS) \,.\, \mathbf{f_2}(DA;\ seuil=12\ mois) \\
+\ & 80 \,.\, Si(ReTxE) \,.\, \mathbf{f_2}(DA;\ seuil=6\ mois) \\
+\ & 10 \,.\, Si(Cirrhose) \,.\, \mathbf{f_2}DA;\ seuil=180\ mois) \\
+\ & 300 \,.\, \mathbf{f_3}(Dist_{R;D};\ Sdist(Equipe_R)) \\
+ & 10000 \,.\, \mathbf{f_4}(CentrePrel_D;\ Equipe_R) \\
+\ & 1000 \,.\, Si(EXPT) \,.\, \mathbf{f_2}(DA;\ seuil=\ [0,\ 3,\ 6\ 12\ mois])
\end{aligned}
$$

Allocation Nominative au Patient

C.H.B.

Impact des Critères d'Allocation des Greffons pour CHC aux USA

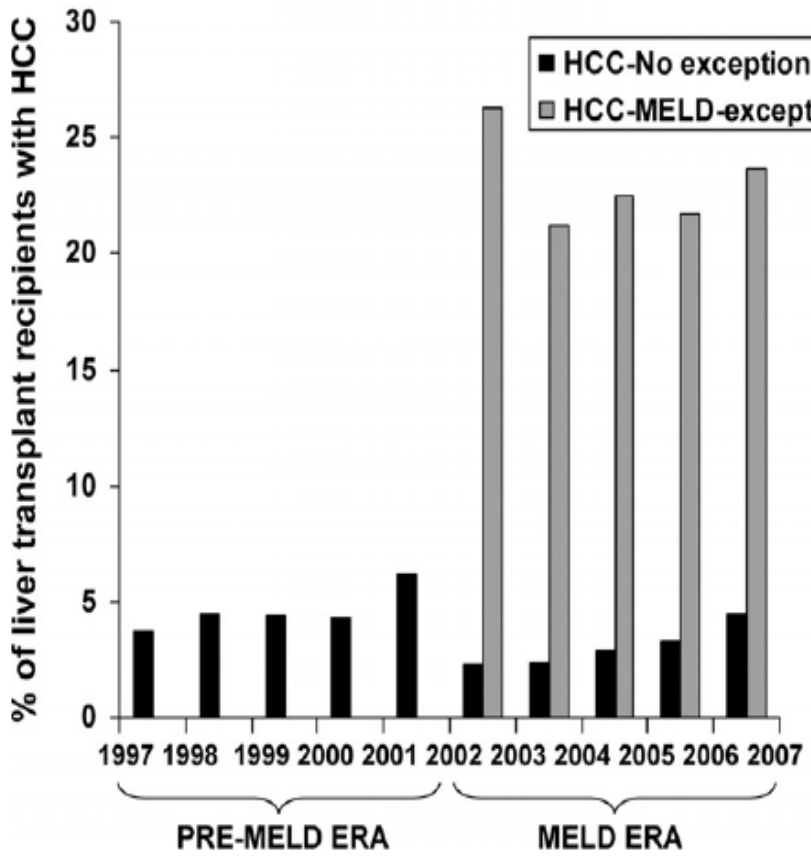
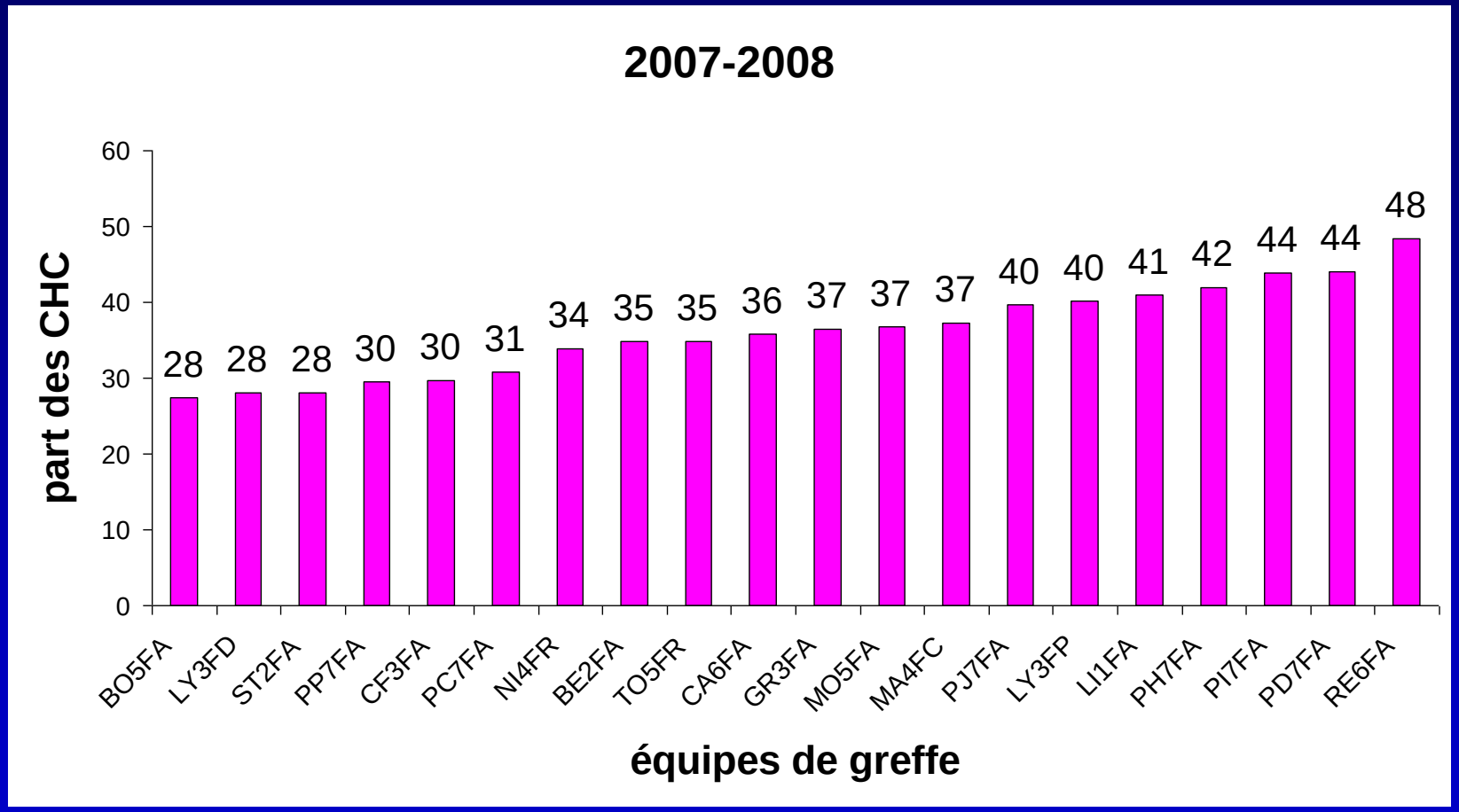


Figure 1. The percentage of adult, first-time, cadaveric liver transplant recipients with HCC, presented by year of liver transplantation.

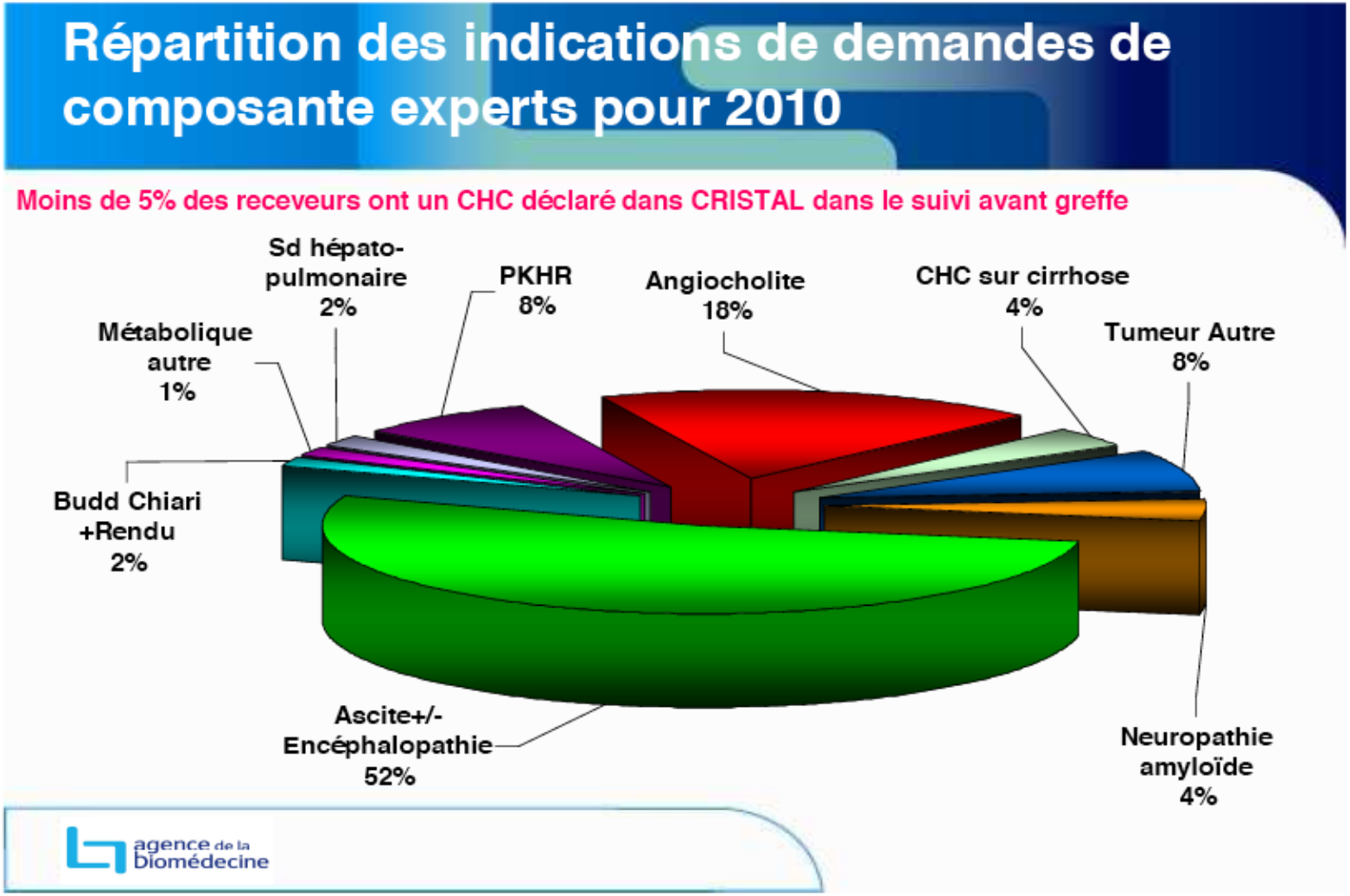
Ioannou Gastroenterology 2008

Indication CHC Sur les Listes d'Attente en France



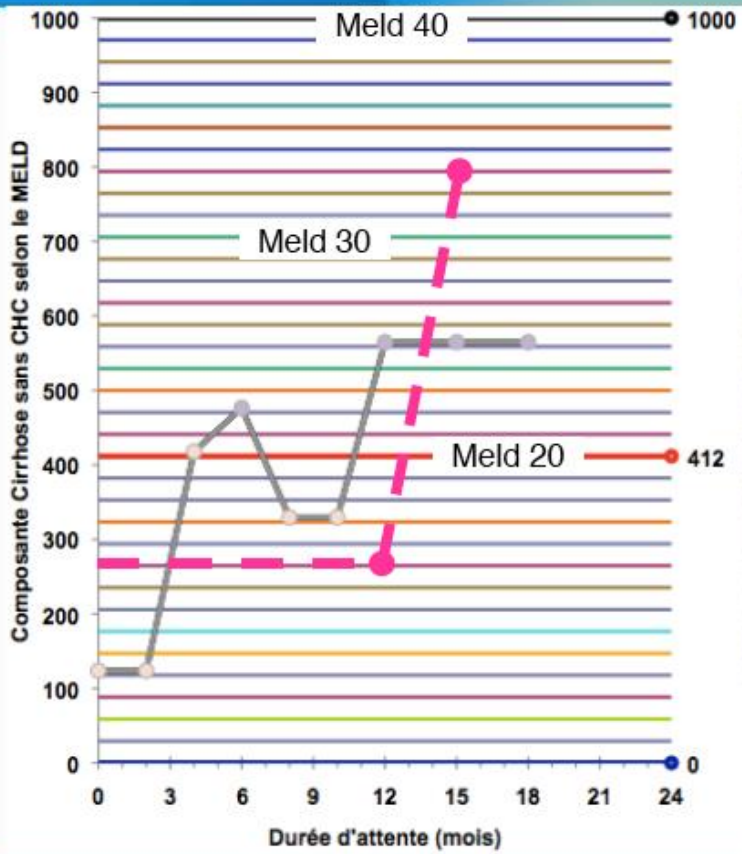
* Sauf SU et pédiatrie

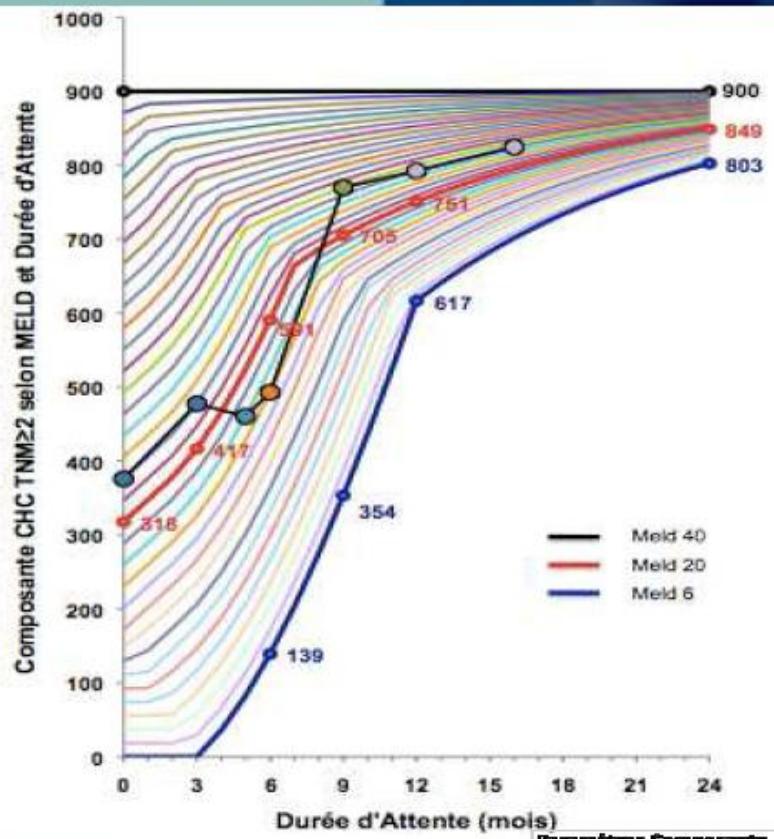
Les Exceptions au Score Sollicitées par les Equipes de Transplantation en 2010



C.H.B.

Mise en place du score V4 prévue le 22/02/2011





Paramètres Composante	TNM2 V4
ScoreMax TNM2v5	900
Pmeld TNM2v5	70%
Retard TNM2v5	3 mois
Fenetre TNM2v5	9 mois
Ptime TNM2v5	70%

agence de la biomédecine

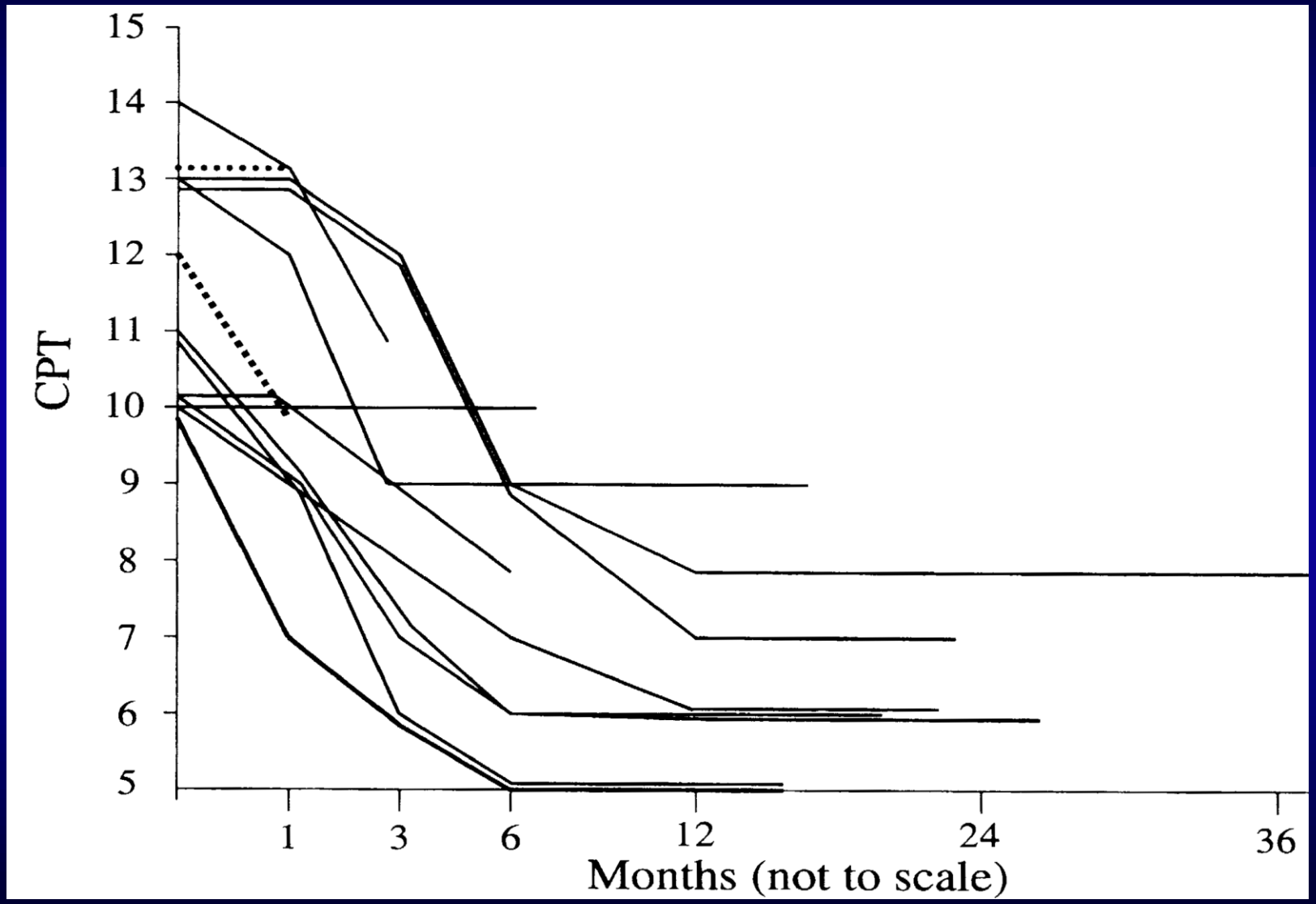
- Composante experts 3 mois
- Cirrhose isolée

Le délai d'attente bénéficie aux CHC pas aux Cirrhoses

C.H.B.

ASPECTS ETIOLOGIQUES

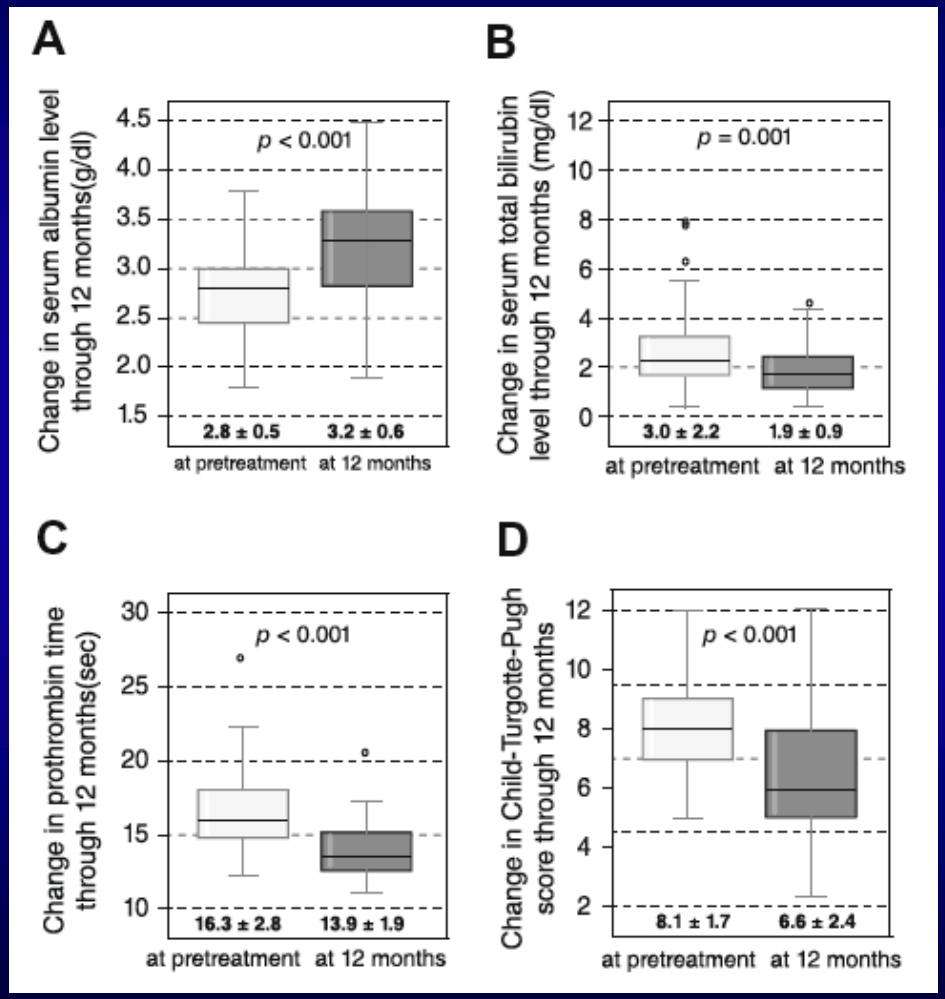
LAMIVUDINE DANS LES CIRRHOSES B DECOMPENSEES
AMELIORATION DU SCORE DE CHILD-PUGH

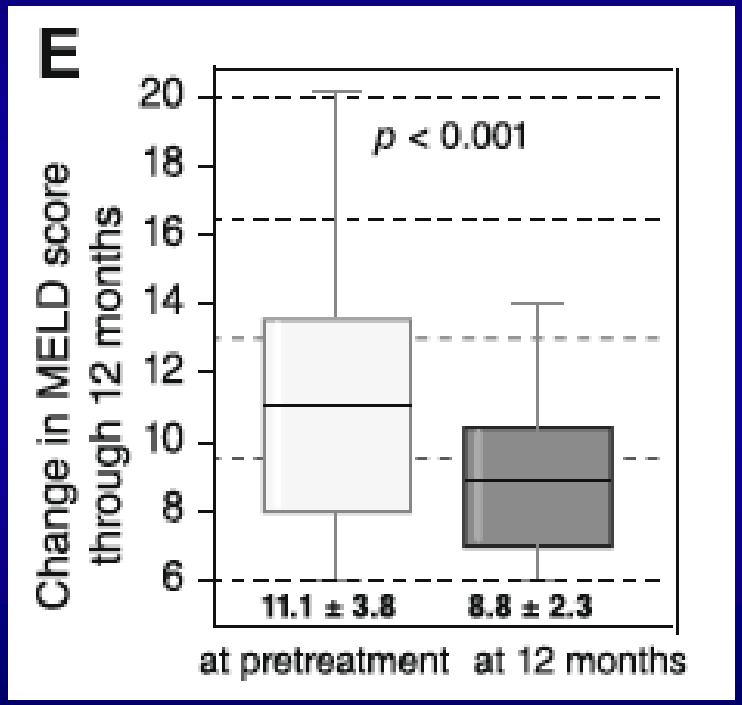


Yao, Bass J Hepatol 2000; 33: 301-307

C.H.B.

Entecavir en Cas de Cirrhose B Décompensée
Evolution de la Fonction Hépatique à 12 Mois



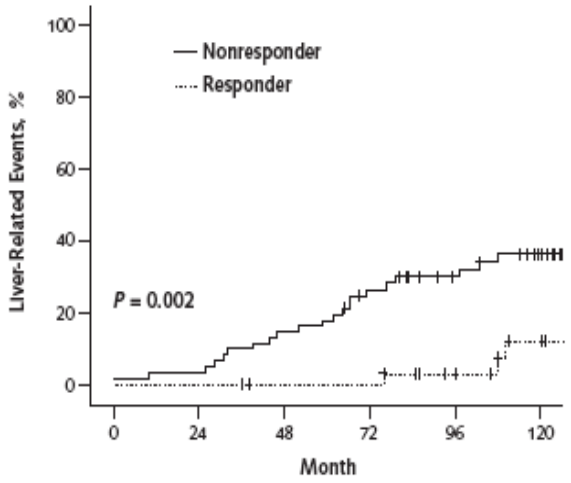


Shim JH J Hepatol 2010

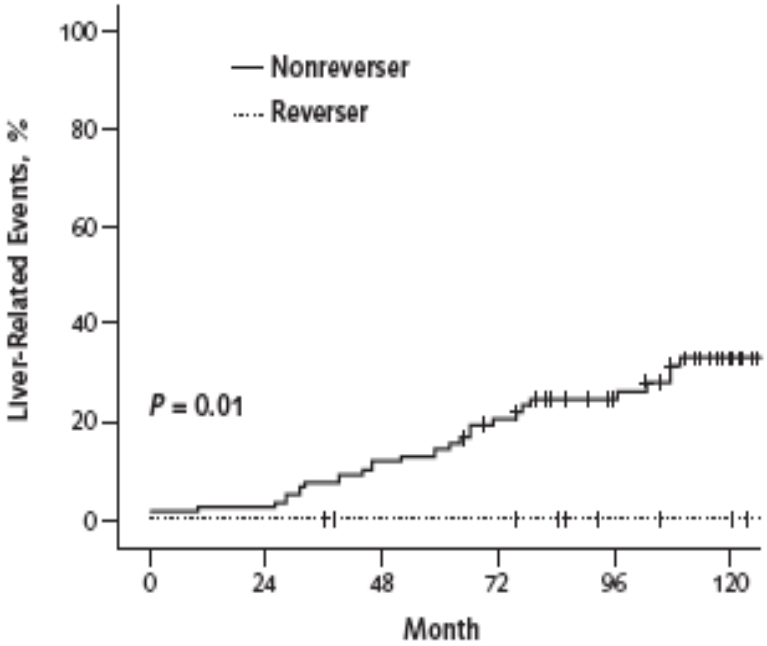
C.H.B.

Impact du Traitement efficace du VHC sur les Complications de la Cirrhose

Figure. Kaplan–Meier estimates of time to a liver-related event and death in patients with or without a sustained virologic response (*top*) and in patients with or without regression of cirrhosis (*bottom*).



Number at risk						
Nonresponders	61	59	52	43	32	22
Responders	35	35	33	33	27	18



Number at risk						
Nonreversers	78	76	69	60	47	30
Reversers	18	18	16	16	12	10

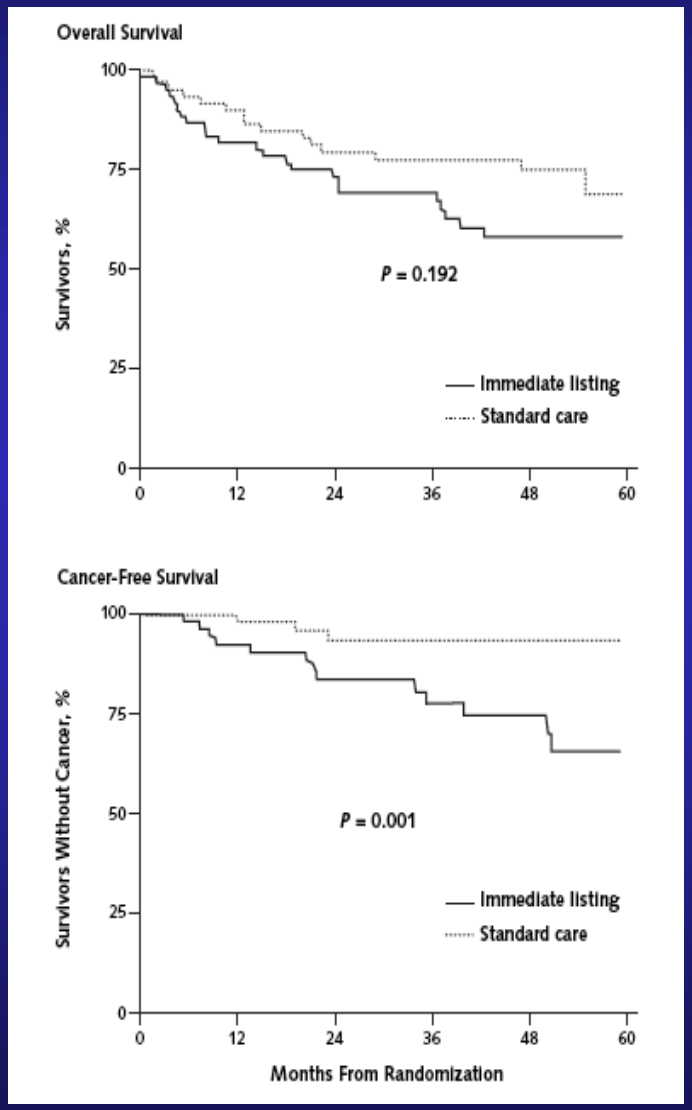
Mallet V Ann Int Med 2008

Patients avec Cirrhose Virale C Décompensée en 2011

- Contrairement aux cirrhoses Virales B ,
  - Pas de traitement efficace à ce stade
  - Les traitements actuels n’améliorent pas la fonction hépatique même après RVS
- La Transplantation doit être envisagée

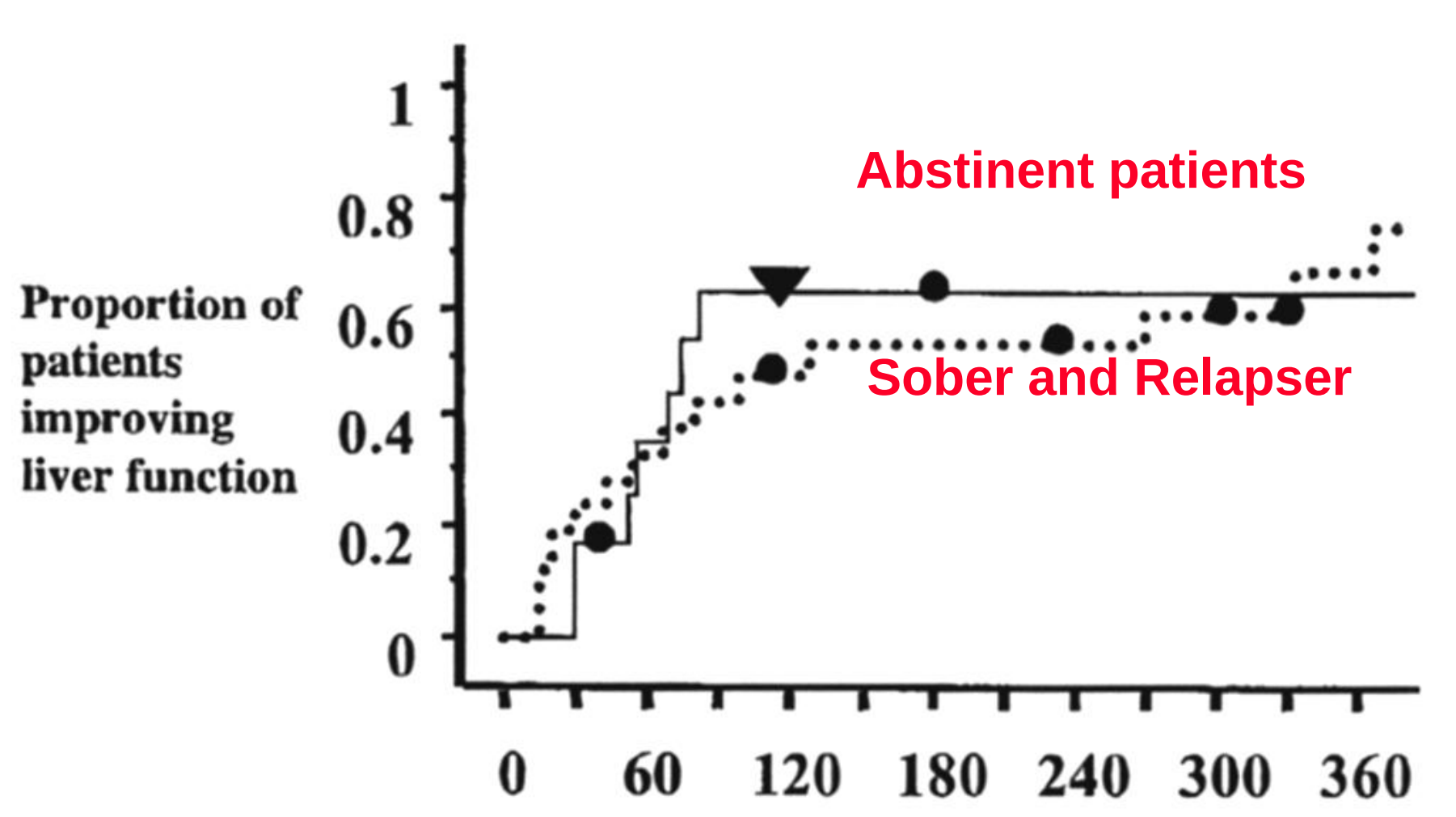
C.H.B.

Cirrhose Alcoolique Child B
Pas de Bénéfice de Survie après TH



Vanlemmens Ann Int Med 2009

AMELIORATION DE LA FONCTION HEPATIQUE DANS LA CIRRHOSE ALCOOLIQUE CHILD C ROLE DU SEVRAGE



* Improvement from Child C to A or B

Veldt J Hepatol 2002; 36: 93-98

C.H.B.

Score de Lille: Evaluation Dynamique du Pronostic après Corticoides dans l'Hépatite Alcoolique Aigue

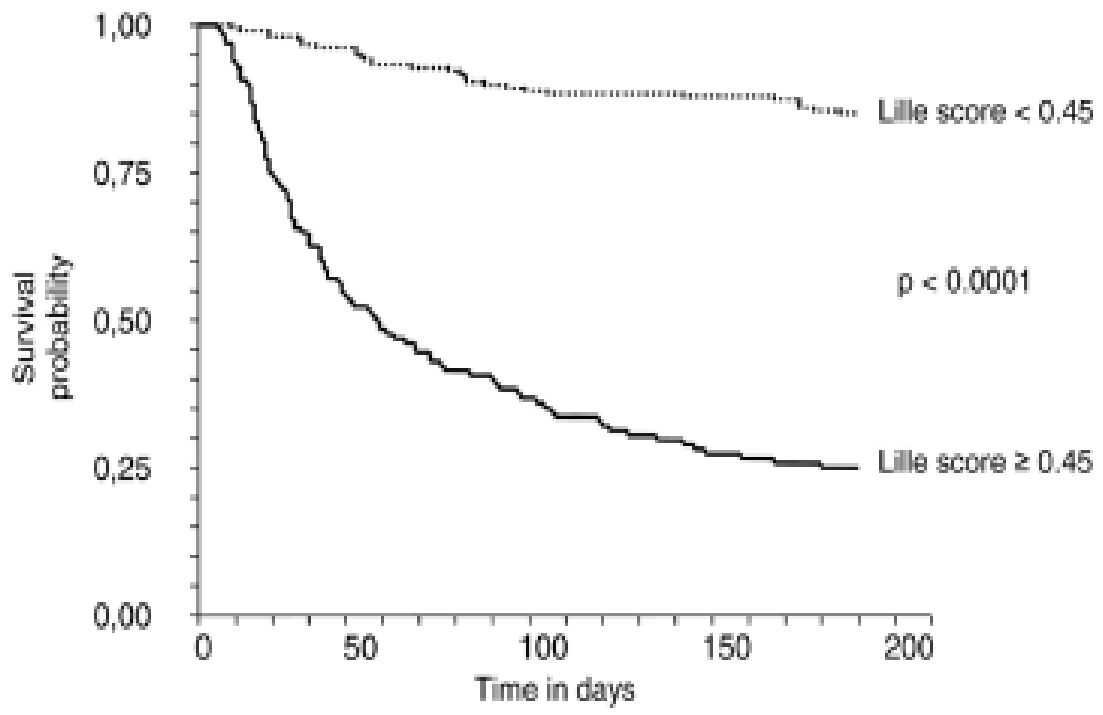
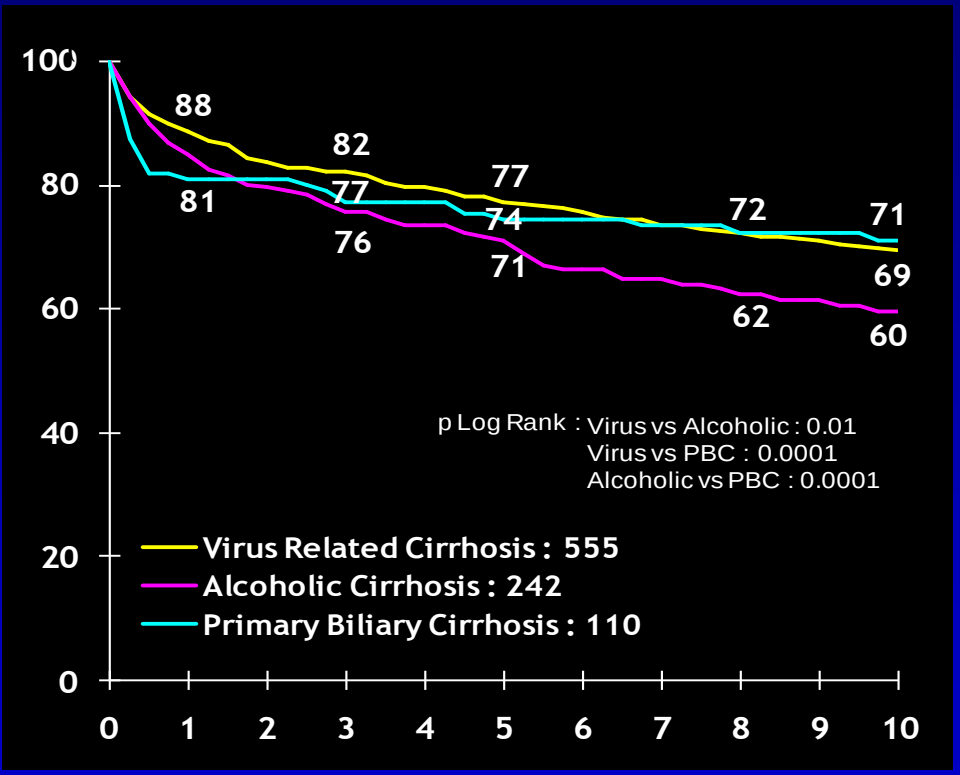


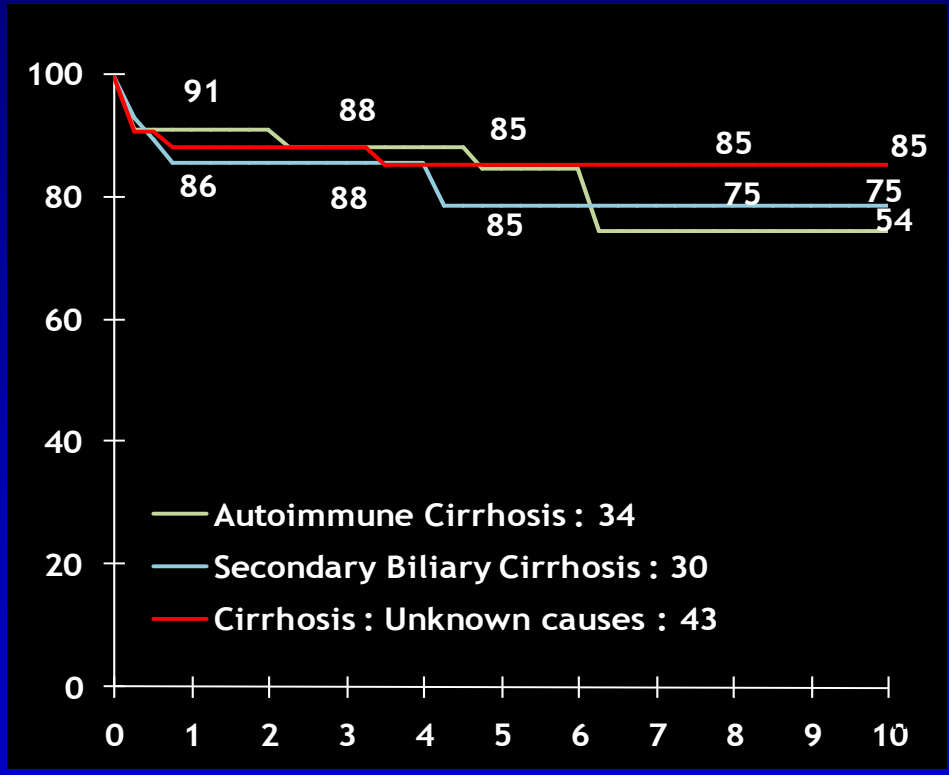
Fig. 4. Kaplan-Meier survival analysis according to 0.45 cutoff of the Lille model.

Age, Albumine J0, Evolution Bilirubine J7, Insuffisance Rénale, Bilirubine J0, TP J0

Louvet Hepatology 2007

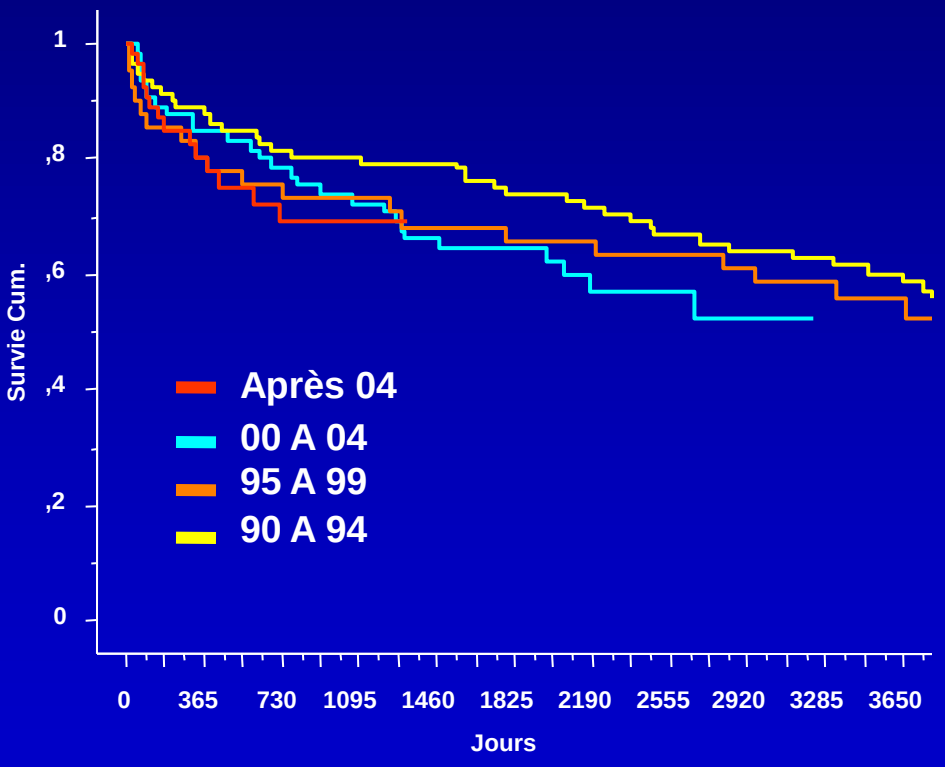
Survie des Patients après une TH pour Cirrhose
Paul Brousse



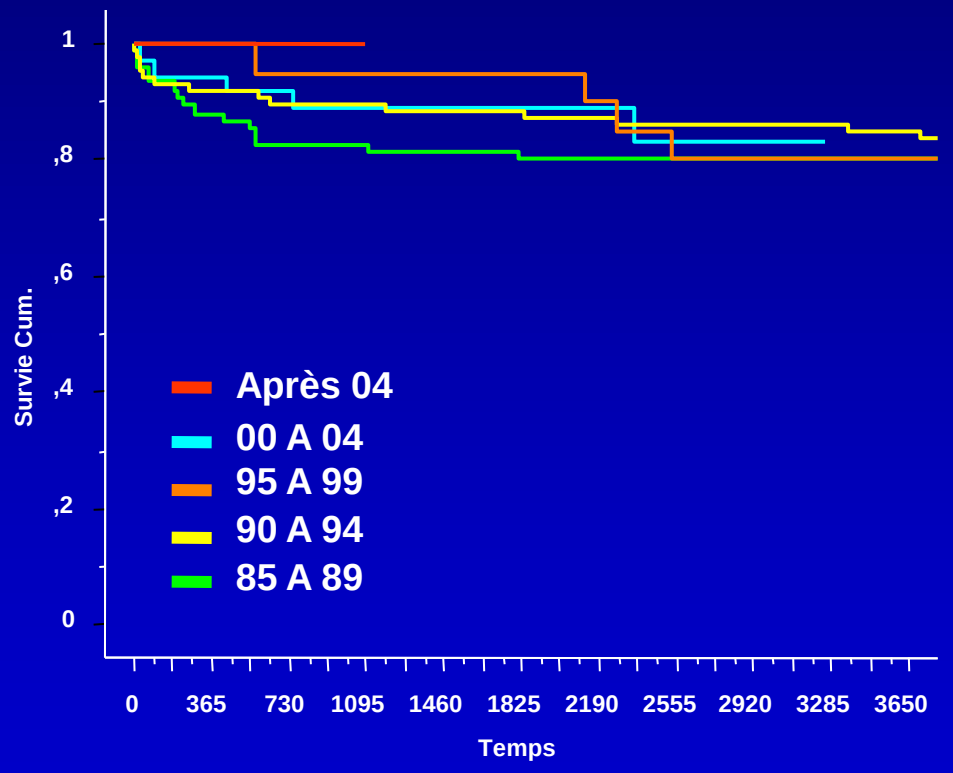


Evolution de la Survie du Patient Paul Brousse

HCV

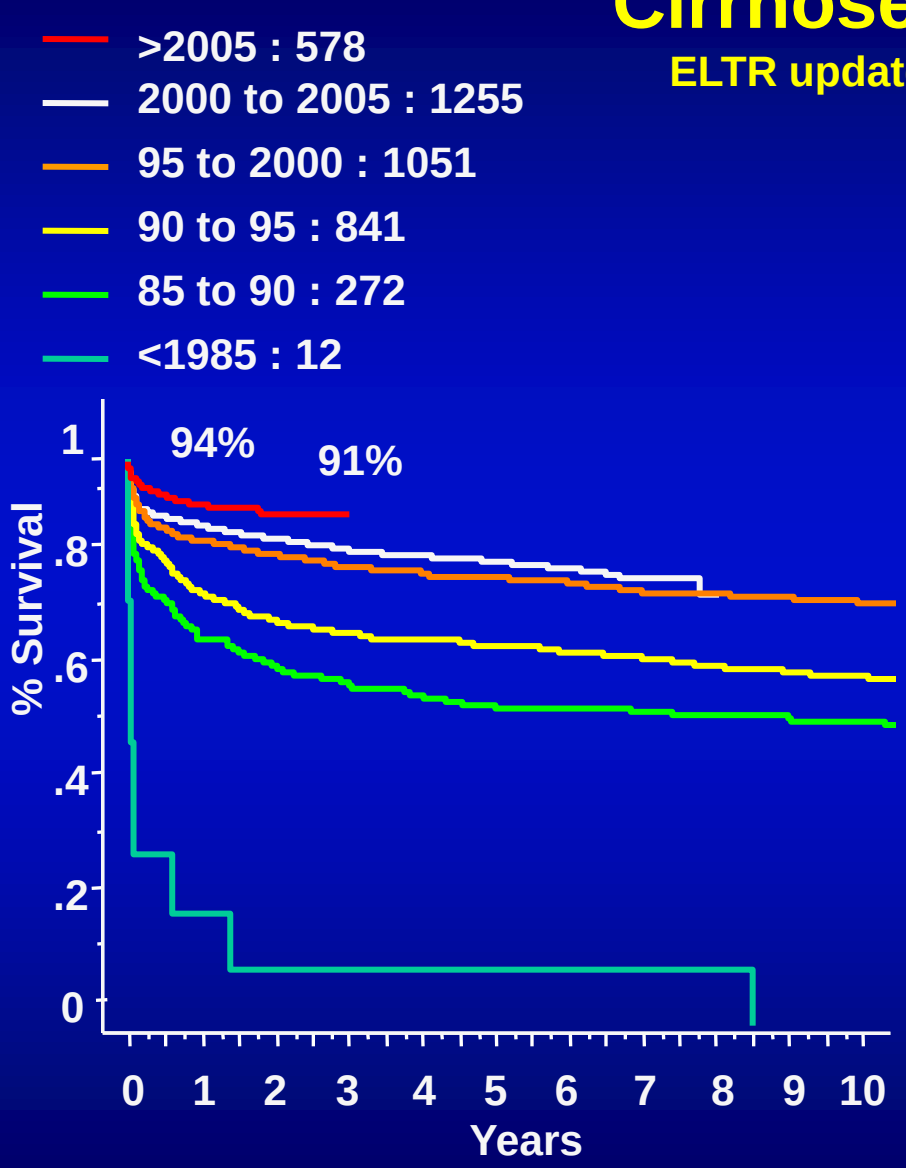


HBV

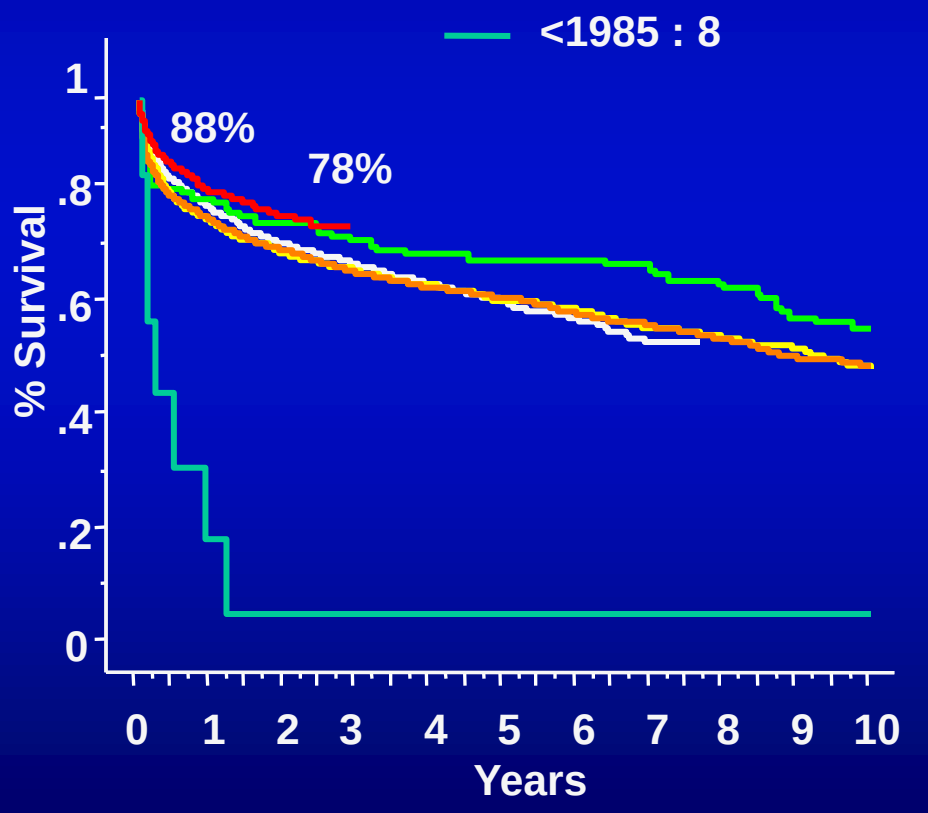


Survie des Patients Selon l'Année de TH
Cirrhose VHB et VHC

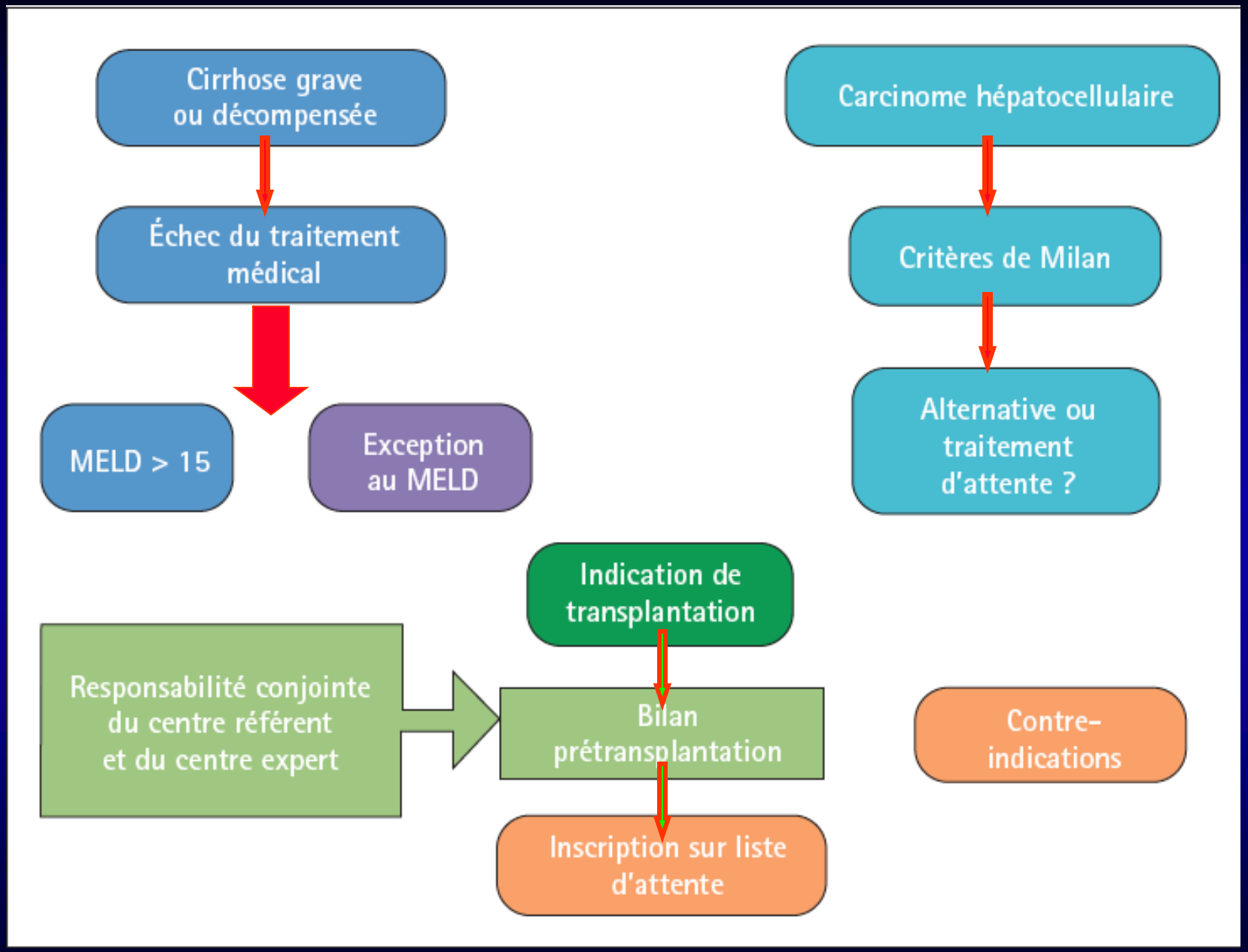
ELTR update of December 2007



HBV



HCV


Cirrhose grave ou décompensée
Échec du traitement médical
MELD > 15
Exception au MELD
Carcinome hépatocellulaire
Critères de Milan
Alternative ou traitement d'attente ?
Indication de transplantation
Responsabilité conjointe du centre référent et du centre expert
Bilan prétransplantation
Contre-indications
Inscription sur liste d'attente

C.H.B.

POINTS FORTS

- Le Score de Meld et la présence d'un CHC sont les éléments moteurs de l'indication de transplantation
- Les exceptions au score permettent d'accéder à la TH
- Problèmes majeurs d'accessibilité:
  - Patients avec ascite réfractaire et avec encéphalopathie récurrente à Meld Bas
- Des prises en charge spécifiques (nucléos(t)ides anti VHB, sevrage alcool) peuvent éviter la TH
  - Mais Indication de TH à discuter avec un Centre de transplantation +++

C.H.B.